ALTINCI BASKI

Tıbbi Mikrobiyoloji

Patrick R. Murray, PhD
Chief, Microbiology Service
Department of Laboratory Medicine
National Institutes of Health Clinical Center
Bethesda, Maryland

Ken S. Rosenthal, PhD
Professor
Department of Integrative Medical Sciences
Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy
Rootstown, Ohio

Michael A. Pfaller, MD
Emeritus Proffesor
Pathology and Epidemiology
University of Iowa College of Medicine and College of Public Health
Iowa City, Iowa

Çeviri Editörü

Ahmet C. Başustaoğlu
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Yardımcı Çeviri Editörleri

Şinasi T. Yıldıran
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Tıbbi Mikoloji Bilim Dalı, Ankara

Mehmet Tanyüksel
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara

Mehmet Yapar
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Ankara

MOSBY
ELSEVIER

ATLAS

Medical Microbiology, 6th Edition
Mosby Elsevier 1600 John F. Kennedy Blvd., Ste 1800 Philapelphia, PA 19103-2899

Tıbbi Mikrobiyoloji, Dr. Ahmet C. Başustaoğlu
Ankara 2010
Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti.

Patrick R. Murray's role as editor in chief of this book was carried out in his private capacity and his contribution as an editor does not reflect official support or endorsement by the National Institutes of Health.

UYARI

Bu alandaki bilgi ve uygulamalar sürekli olarak değişmektedir. Yeni araştırmalar ve deneyimler bilgimizi genişlettikçe, uygulamalar, tedavi ve ilaç tedavilerindeki değişiklikler gerekli ve uygun olabilmektedir. Okuyuculara, (i) özellik taşıyan yöntemler hakkında veya (ii) üreticileri tarafından kullanılacak her bir ürün için, önerilen dozu veya formulü teyit etmek, uygulama metodu, süresi ve kontraendikasyonlar için, sağlanan en güncel bilgiyi kontrol etmeleri önerilmektedir. Hastayla ilgili tecrübe ve bilgisine güvenerek tanı koymak, doza ve her bir hasta için en iyi tedaviye karar vermek ve uygun her türlü güvenlik önlemini almak doktorun sorumluluğudur. Yasalar kapsamında ne yayıncı ne de yazarlar bu kitapta yer alan herhangi bir materyalin kullanımıyla ortaya çıkan veya ilişkili olan yaralanma ve/veya şahısların veya malzemenin zarar görmesi sorumluluğunu üstlenmez.

YAYINCI

© Kitabın baskısının tüm hakları ATLAS Kitapçılık Tic. Ltd. Şti.'ne aittir. 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası'nın 6 ve 21'nci maddeleri uyarınca her hakkı saklı olup tamamen, kısmen kopya edilemez ve çoğaltılamaz.

ATLAS KİTAPÇILIK TİC. LTD. ŞTİ.
A. Adnan Saygun Cad. No: 4/1-2 Sıhhiye 06410 ANKARA
Tel: (0312) 435 06 12 - 431 89 57 • Faks: (0312) 433 31 37
e-mail: atlas@atlaskitapcilik.com
www.atlaskitapcilik.com

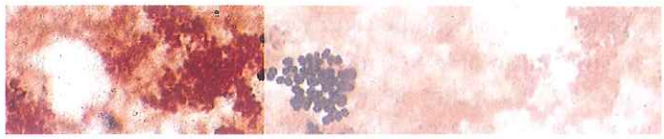
Dizgi & Tasarım
Atlas Dizgi • (0312) 435 06 12

Kapak
ATLAS • Arzu USLU ÜNAL

Baskı
BRC Basım • (0312) 384 44 54

ISBN
978-975-7175-89-6

Bu kitabı kullanırken, bizim hazırlarken yararlandığımız kadar faydalanabilecek herkese.



Önsöz

Tıbbi mikrobiyoloji yeni başlayanlar için hayret verici bir saha olabilir. Mikrobiyolojiyi öğrenirken pek çok soruyla karşı karşıya geliriz. Bütün isimleri nasıl öğrenirim? Hangi enfeksiyon ajanları hangi hastalıklara yol açar? Neden? Ne zaman? Kimler risk altındadır? Herhangi bir tedavi var mıdır? Bunlarla birlikte, bütün bu endişeler tek bir soruya indirgenebilir: Enfekte bir hastaya tanı koyup, tedavi edebilmeme yardımcı olacak hangi bilgilere ihtiyaç duyarım?

Kuşkusuz, son yıllarda kitapçılardan taşan mikrobiyoloji ders kitaplarının bolluğunu onaylarcasına, bir öğrencinin ne bilmesi gerektiği ve bunun nasıl öğretileceği konusunda birçok teori vardır. Tıbbi mikrobiyoloji öğretiminde tek doğru yaklaşıma sahip olduğumuz iddiasında olmamamıza rağmen (gerçekten de tıp eğitiminde mükemmel bir yaklaşım yoktur), bu ders kitabının düzeltmelerini yıllar süren tıp öğrencisi, stajyer ve enfeksiyon hastalıkları asistanı eğitimlerinden edindiğimiz tecrübelerin yanı sıra önceki beş baskıya adanmış çalışmalarımız üzerine kurduk. Tıbbi mikrobiyolojinin temel kavramlarını farklı tipteki öğrenicilere hitap edecek bir şekilde açık ve kısaca sunmaya çalıştık. Konular basit bir şekilde, zor kavramlara karışık olmayan açıklamalar getirmeyi umarak yazılmıştır. **Detaylar** uzun yazıdan ziyade tablolar şeklinde özetlenmiş ve görsel öğreniciler için renkli çizimler yer almıştır. **Klinik vakalar** temel bilimlere gerçeklik katarlar. Özellikle derlemeler içerisinde **önemli noktalar** öğrencilere yardımcı olmak için **kutular** içinde vurgulanmış ve **çalışma soruları** her konunun **klinik vakaları** da içeren ilgili yönlerine hitap etmektedir.

Mikrobiyoloji ve immünoloji anlayışımız bütün alanlarda ki yeni ve heyecan verici gelişmelerle hızla büyümektedir. Bilgide ki genişleme kitabın da gelişmesine yol açabilirdi. Yazarlar ve öğretmenler olarak, bu ders kitabında en önemli bilgiyi seçmede ve açıklamaları dahil etmede tecrübelerimizi kullandık. Her bölüm dikkatlice güncellendi ve yeni, tıp ile alakalı gelişmelerle genişletildi. Bu bölümlerin her birinde, öğrencilere her bir mikrobun ve onun hastalıklarının önemini açıkça anlamasını sağlayacağını hissettiğimiz materyali sunmayı denedik.

Tıbbi Mikrobiyoloji'nin her baskısıyla birlikte sunumumuzu güzelleştirip, güncelliyoruz. Altıncı baskıdaki en belirgin değişiklikler pek çok yeni özet kutucuğunun, tablosunun, klinik fotoğrafların ve orijinal klinik vakaların eklenmesi ve yeniden düzenlenmesidir. Bu baskıda yeni bir eklenti olan **klinik vakalar** bölümünün öğrenciler tarafından ilgi çekici ve öğretici bulunacağına inanıyoruz. Bunların, öğrenciler için kullanışlı öğretim yardımcıları olduğu ve bu karışık konuyu sunmada en etkili yol olduğunu düşünmekteyiz. Temel mikrobiyoloji bölümünü yeniden düzenledik. Genişletilmiş mikoloji bölümü özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış konaklarda fungusların enfeksiyon hastalıklarındaki artan rolünü yansıtmaktadır. Ayrıca öğrenciler önemli yeni patojenler (ör, avian influenza virüsü) ve yeni hastalıklarla ilgili eski patojenler (ör, toplum-kökenli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından sorumlu *Staphylococcus aureus*) hakkındaki tartışmaları da bulabileceklerdir. Son olarak, öğrencilere ilave kaynak materyaller ve klinik fotoğraflar bulabilecekleri bağlantılar içeren öğrenci danışma web sitesine giriş imkanı sunulmuştur. Web sitesinin yeni bir özelliği de öğrencilere konuya hakimiyet seviyelerini ölçebilecekleri ve yeterlilik sınavlarına hazırlanmada yardımcı olabilecek 200'den fazla **pratik sınav sorusunun** eklenmesidir.

Gelecekteki meslektaşlarımız: Öğrencilere

Bir öğrenci nasıl olurda bu kadar sayısız gerçeği özümser? İlk intiba olarak, tıbbi mikrobiyolojide başarı ezbere dayalı gibi görülebilir. Her ne kadar ezber herhangi bir tıp disiplininin önemli bir parçası olsa da, temel prensipleri anlamak ve bu bilgiyi depolamak için geliştirilen bir sistem, yeni keşfedilen hastalıkların ve mikropların geleceğine yardımcı olacak ve uygulanabilecektir. Biz öğrencinin **bir doktor gibi düşünerek ve her mikroba ve onun hastalığına sanki bir hastaymış gibi davranarak** neyin önemli olduğunu öğrenmeye konsantre olmasını öneriyoruz. Bu konuya yaklaşırken yedi temel soruyu sormalısınız: Kim? Nerede?

Ne zaman? Niçin? Hangi? Ne? ve Nasıl? Örneğin: Kimler bu hastalık için risk altında? Bu organizma nerelerde enfeksiyona yol açar (hem vücutta hem de coğrafi olarak)? Bu organizmanın izolasyonu ne zaman önemlidir? Niçin bu organizma hastalığa yol açabilmektedir? Hangi türler ve cinsler tıbbi olarak önemlidir? Hangi tanı koydurucu testler yapılmalıdır? Bu enfeksiyon nasıl yönetilir? Karşılaşılan her organizma sistematik olarak incelenebilir. Organizmanın nasıl büyüdüğü, organizmanın virülans faktörleri ve yol açtığı hastalıklar hakkındaki detayları bil; enfeksiyonların epidemiyolojisini anla; hangi örneklerin toplanması gerektiği ve uygulanması gereken temel identifikasyon testlerini bil ve koruyucu ve tedavi edici stratejilere aşina ol. Mikropla ilgili hafızanı uyaracak üç-beş kelime ya da cümle öğren **(tetikleyici kelimeler)** ve farklı gerçekleri mantıklı bir resimde organize et. **Alternatif bağlantılar** geliştir. Örneğin, bu ders kitabı organizmaları sistematik taksonomik yapıda sunmaktadır (sıklıkla "böcek gösterisi" olarak adlandırılır, fakat yazarlar organizmaları tanıtmak için en kolay yol olduğunu düşünürler). Verilen bir virülans özelliğini (ör, toksin üretimi) veya bir tip hastalığı (ör, menenjit) ele al ve bu özelliği paylaşan organizmaları listele. Hayali bir hasta belirli bir ajanla enfekte olmuş gibi davran ve vaka hikayesini yarat. Tanıyı hayali hastana ve aynı zamanda gelecekteki profesyonel meslektaşlarına açıkla. Bir diğer deyişle, basitçe gerçekleri sayfa sayfa ezberlemek yerine aklını uyaracak teknikler kullan ve bu konuda sunulan gerçekleri anlamak için mücadele et.

Bu büyüklükteki hiçbir ders kitabı birçok bireyin katkısı olmaksızın başarılı olamaz. Elsevier kadrosunun kıymetli profesyonel yardımları ve sağladığı desteğe, özellikle William Schmitt, Katie DeFrancesco ve Priscilla Crater'a minnettarız. *Tıbbi Mikrobiyoloji*'nin altıncı baskısının gelişimi boyunca yapıcı eleştirilerini ve önerilerini sunan pek çok öğrenci ve profesyonel meslektaşlarımıza da ayrıca teşekkür etmek isteriz.

Patrick R. Murray, PhD
Ken S. Rosenthal, PhD
Michael A. Pfaller, PhD

Çeviri Editörünün Önsözü

Değerli meslektaşlarım ve öğrenciler

Klinik Mikrobiyoloji tıbbın tüm alanlarına hizmet veren ve geçtiğimiz yıllar içerisinde en hızlı gelişim gösteren bilim alanıdır. Özellikle yeni moleküler tekniklerin, biyokimyasal uygulamaların kullanımı ile ortaya çıkan yeni bilgiler Mikrobiyoloji'yi sürekli aktif ve çok geniş bir bilim alanı haline getirmiştir. Çoğu zaman bildiğimiz bilimsel doğrular kısa bir süre içerisinde çok önemli değişimler gösterebilmektedir. Bu değişimleri takip etmekte çoğu zaman kolay olmamaktadır. Özellikle dil problemi olanlar bu konuda önemli sıkıntılar yaşamaktadır.

Klinik Mikrobiyoloji alanında ülkemizde birçok hocamız tarafından çok kıymetli kitaplar yazılmıştır. Bu değerli eserler sayesinde ülkemizde bilim alanımızda çok önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ancak tüm Mikrobiyoloji'yi kapsayacak şekilde bir kitap hazırlamak oldukça zahmetlidir ve uzun süre almaktadır. Bu nedenle 2008 yılında "Manual of Clinical Microbiology" kitabını hızlı bir şekilde tercüme ederek Türk tıbbının kullanımına sunduk.

Bu kitabın oldukça geniş kapsamlı olması nedeniyle öğrencilerimize yönelik daha özet ancak önem arz eden tüm noktaları akılda kalıcı bir şekilde sunan bir kitabın gerekli olduğunu düşündük.

Bilimsel bir kitabın tercümesi hiç de kolay değildir. Özellikle dilimize yerleşmiş olan bazı İngilizce veya Latince tanımların, metot isimlerinin tercüme edilmesi imkânsızdır. Bu nedenle bu tip kelimeler kitap içerisinde orijinal haliyle yazılmıştır. Kitabın Türkçeye çevrilmesinde ortaya çıkan uyumsuzlukları azaltmak için elimizden gelen duyarlılığı göstererek tüm bölümler en az üç kez kontrol ettik ve mümkün olduğu kadar hatasız bir şekilde sizlerin karşısına çıkmayı amaçladık.

Kitabın tercümesi aşamasında destek veren tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz. Ayrıca kitabın hazırlık, dizgi ve baskı aşamalarında göstermiş oldukları kaliteli, titiz ve özverili çalışmalarından dolayı başta Arzu Uslu Ünal olmak üzere tüm ATLAS Kitapçılık Ltd. Şti. çalışanlarına teşekkür ederiz.

Bu çevirinin Türk Mikrobiyoloji camiasına katkıda bulunmasını ve öğrencilerimize yararlı olmasını temenni ediyoruz ve kitabı ülkemizde Mikrobiyoloji alanına hizmet veren meslektaşlarımıza ithaf ediyoruz.

Ahmet C. Başustaoğlu

Çevirmenler

HAKAN ABACIOĞLU
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

İBRAHİM ÇAĞATAY ACUNER
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. SAMSUN

ALİ KUDRET ADİLOĞLU
SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ ANKARA

ALİ AĞAÇFİDAN
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

EFSUN AKBAŞ
REFİK SAYDAM HIFZISIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI ANKARA

YURDANUR AKGÜN
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ESKİŞEHİR

ORHAN CEM AKTEPE
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. AFYON

ALİ ALBAY
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

NAZMİYE ALTINTAŞ
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PARAZİTOLOJİ A.D. İZMİR

ENGİN ARAZ
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ PARAZİTOLOJİ B.D. ANKARA

GÖNÜL ASLAN
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. MERSİN

DERYA AYDIN
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

NERİMAN AYDIN
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. AYDIN

FARUK AYDIN
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. TRABZON

AHMET CELAL BAŞUSTAOĞLU
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ,
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

ORHAN BAYLAN
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARAŞA EĞİTİM HASTANESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ SERVİSİ
İSTANBUL

BETİL ÖZHAK BAYSAN
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANTALYA

ORHAN BEDİR
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

RUKİYE BERKEM
SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI ANKARA

BÜLENT BEŞİRBELLİOĞLU
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ,
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D.
ANKARA

FÜSUN CAN
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

PINAR ÇIRAGİL
ADANA BSK METROPARK HASTANESİ
MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI ADANA

DİLEK ÇOLAK
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANTALYA

NİLAY ÇÖPLÜ
REFİK SAYDAM HIFZISIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
SALGIN HASTALIKLAR ARAŞTIRMA MÜDÜRLÜĞÜ ANKARA

BORA DOĞAN
ALANYA DEVLET HASTANESİ ANTALYA

GÜROL EMEKDAŞ
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. MERSİN

BEYZA ENER
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. BURSA

GÜL BAHAR ERDEM
SAĞLIK BAKANLIĞI DIŞKAPI YILDIRIM
BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ BÖLÜMÜ ANKARA

SELDA ERENSOY
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

CEM ERGON
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

KORAY ERGÜNAY
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

SİBEL ERGÜVEN
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

BERRİN ESEN
REFİK SAYDAM HIFZISIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI ANKARA

NURAN ESEN
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

DEVRAN GERÇEKER
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

MURAT GÜNAYDIN
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. SAMSUN

ÇAKIR GÜNEY
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

MUSTAFA GÜNEY
İZMİR ASKER HASTANESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ SERVİSİ İZMİR

YEŞİM GÜROL
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

YÜKSEL GÜRÜZ
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PARAZİTOLOJİ A.D. İZMİR

MURAT HÖKELEK
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. SAMSUN

MACİT İLKİT
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ADANA

AYŞE KALKANCI
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

AYDIN KARAASLAN
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

ZEYNEP CEREN KARAHAN
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

A. ESRA KARAKOÇ
SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
MERKEZ LABORATUVARI ANKARA

NİLGÜN KAŞİFOĞLU
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ESKİŞEHİR

ZEYNEP GÜÇLÜ KILBAŞ
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ,
TIBBİ PARAZİTOLOJİ B.D. ANKARA

ABDULLAH KILIÇ
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ,
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

ÖZGÜL KISA
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

BEKİR KOCAZEYBEK
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

ÖZGÜR KORU
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

FATİH KÖKSAL
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ADANA

I. PINAR ZARAKOLU KÖŞKER
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ÜNİTESİ ANKARA

MİNE ANĞ KÜÇÜKER
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

DİLEK YEŞİM METİN
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

İPEK MUMCUOĞLU
ANKARA NUMUNE HASTANESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ SERVİSİ ANKARA

DERYA MUTLU
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANTALYA

ESVET MUTLU
ATATÜRK DEVLET HASTANESİ
MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI ANTALYA

METİN OTKUN
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D.
ÇANAKKALE

DİLARA ÖĞÜNÇ
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANTALYA

GÖZDE ÖNGÜT
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANTALYA

MEHMET ALİ ÖZİNEL
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

AYŞEGÜL TAYLAN ÖZKAN
REFİK SAYDAM HIFZISIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI ANKARA

AYKUT ÖZKUL
ANKARA ÜNİVERSİTESİ VETERİNERLİK FAKÜLTESİ
VİROLOJİ B.D. ANKARA

CUMHUR ÖZKUYUMCU
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

MUSTAFA ÖZYURT
GATA HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ SERVİSİ İSTANBUL

SÜLEYHA HİLMİOĞLU POLAT
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

BANU SANCAK
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

MEHMET ALİ SARAÇLI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

ARZU SAYINER
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

NEDİM SULTAN
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

KENAN ŞENER
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

MEHMET TANYÜKSEL
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ PARAZİTOLOJİ B.D. ANKARA

AYNUR EREN TOPKAYA
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

MÜZEYYEN MAMAL TORUN
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

EMEL TÜMBAY
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

A. DÜRDAL US
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

TERCAN US
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. ESKİŞEHİR

YAVUZ UYAR
REFİK SAYDAM HIFZISIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
VİROLOJİ REFERANS VE ARAŞTIRMA LABORATUVARI ANKARA

MELTEM UZUN
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

MEHMET YAPAR
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

FÜGEN YARKIN
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
VİROLOJİ B.D. ADANA

SÜLEYMAN YAZAR
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PARAZİTOLOJİ A.D. KAYSERİ

ŞİNASİ TANER YILDIRAN
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. ANKARA

GÜLDEN YILMAZ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.D. İSTANBUL

AYŞIN ZEYTİNOĞLU
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D. İZMİR

İçindekiler

Bölüm 1:

Giriş

1. Tıbbi Mikrobiyolojiye Giriş 3

Bölüm 2:

Tıbbi Mikrobiyolojinin Temel Prensipleri

2. Bakteriyel Sınıflandırma, Yapı ve Çoğalma 9
3. Bakteri Metabolizması ve Genetiği 23
4. Viral Sınıflandırma, Yapı ve Replikasyon 39
5. Mantarların Sınıflandırılması, Yapısı ve Çoğalması 57
6. Parazitlerin Sınıflandırması, Yapısı ve Çoğalması 65
7. İnsanda Normal ve Patojen Mikrobiyal Flora 73
8. Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Antisepsi 79

Bölüm 3:

İmmün Cevapta Temel Kavramlar

9. Konak Savunma Yanıtının Unsurları 87
10. Humoral İmmün Yanıt 99
11. Hücresel İmmün Yanıt 109
12. Enfeksiyöz Etkenlere Karşı Bağışık Yanıt 123
13. Antimikrobiyal Aşılar 147

Bölüm 4:

Laboratuvar Tanısının Genel Prensipleri

14. Mikroskopi İlkeleri ve Uygulamaları 157
15. İn Vitro Kültür: İlkeler ve Uygulamalar 161
16. Moleküler Tanı 165
17. Serolojik Tanı 123

Bölüm 5:

Bakteriyoloji

18. Bakteriyel Patogenezin Mekanizmaları 179
19. Bakteriyel Hastalıkların Laboratuvar Tanısı 189
20. Antibakteriyel Ajanlar 199
21. *Stafilokoklar* ve Benzer Gram-Pozitif Koklar 209
22. *Streptokoklar* 225
23. *Enterokok* ve Diğer Gram Pozitif Koklar 243
24. *Bacillus* 247
25. *Listeria* ve *Erysipelothrix* 255
26. *Corynebacterium* ve Diğer Gram Pozitif Çomaklar 261
27. *Nocardia* ve Benzeri Bakteriler 269
28. *Mikobakteri* 277
29. *Neisseria* ve İlgili Bakteriler 291
30. Enterobacteriaceae 301
31. *Vibrio* ve *Aeromonas* 317
32. *Kampilobakterler* ve *Helikobakterler* 325
33. *Pseudomonas* ve İlişkili Bakteriler 333
34. *Haemophilus* ve İlişkili Bakteriler 343
35. *Bordetella* 351
36. *Francisella* ve *Brucella* 357
37. *Legionella* 365
38. Çeşitli Gram (–) Çomaklar 371
39. *Clostridium* 377
40. Anaerob, Sporsuz, Gram Pozitif Bakteriler 391

41. Anaerobik Gram-Negatif Bakteriler 399
42. *Treponema, Borrelia* ve *Leptospira* 405
43. *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* 421
44. *Rickettsia* ve *Orientia* 427
45. *Ehrlicha, Anaplasma* ve *Coxiella* 435
46. *Chlamydia* ve *Chlamydophila* 441
47. Bakterilerin Hastalıklardaki Rolü 451

Bölüm 6:

Viroloji

48. Viral Patogenez Mekanizmaları 467
49. Antiviral Ajanlar 479
50. Viral Hastalıkların Laboratuvar Tanısı 489
51. Papilloma ve Polyomavirüsler 499
52. Adenovirüsler 509
53. İnsan Herpesvirüsleri 517
54. Poksvirüsler 541
55. Parvovirüsler 547
56. Pikornavirüsler 553
57. Koronavirüsler ve Norovirüsler 565
58. Paramiksovirüsler 571
59. Ortomiksovirüsler 583
60. Rabdovirüsler, Filovirüsler ve Bornavirüsler 593
61. Reovirüsler 601
62. Togavirüsler ve Flavivirüsler 609
63. Bunyavirüsler ve Arenavirüsler 621
64. Retrovirüsler 627
65. Hepatit Virüsleri 645
66. Alışılmadık Yavaş Virüsler: Prionlar 661
67. Virüslerin Hastalıklarda Rolü 667

Bölüm 7:

Mikoloji

68. Mantar Hastalıklarının Patogenezi 679
69. Mantar Hastalıklarının Laboratuvar Tanısı 689
70. Antifungal İlaçlar 701
71. Yüzeysel ve Kütanöz Mikozlar 715
72. Subkütanöz Mikozlar 725
73. Dimorfik Mantarların Neden Olduğu Sistemik Mikozlar 735
74. Fırsatçı Mikozlar 751
75. Sık Rastlanmayan veya Etiyolojisi Şüpheli Olan Mantar ve Mantar Benzeri Enfeksiyonlar 775
76. Mikotoksinler ve Mikotoksikozlar 785
77. Mantarların Hastalıktaki Rolü 791

Bölüm 8:

Parazitoloji

78. Paraziter Hastalıkların Patogenezi 797
79. Parazit Hastalıkların Laboratuvar Tanısı 803
80. Antiparaziter Ajanlar 813
81. İntestinal ve Ürogenital Protozoonlar 821
82. Kan ve Doku Protozoonları 835
83. Nematodlar 853
84. Trematodlar 871
85. Sestodlar 881
86. Artropotlar 893
87. Hastalıklarda Parazitlerin Rolü 911

İndeks 915

KISIM I

Giriş

1

Tıbbi Mikrobiyolojiye Giriş

Çeviren: Ahmet Celal Başustaoğlu

Hollandalı biyolog Anton van Leeuwenhoek'un 1674 yılında mikroskop lensinden bir su damlasına dikkatlice baktığı ve milyonlarca küçük "hayvancık" keşfettiği andaki heyecanını hayal edin. Hemen hemen 100 yıl sonra, Danimarkalı biyolog Otto Müller van Leeuwenhook'un çalışmalarını genişletmiş ve bakterileri Carolus Linnaeus yöntemine göre sınıflara ve türlere ayırmıştır. Bu mikropların taksonomik sınıflandırmasının başlangıcıdır. Alman patolog Friedrich Henle 1840'da mikroorganizmaların insan hastalıklarından sorumlu olduğunu gösteren kriterler önermiştir (hastalıkların başlangıç teorisi "germ teorisi"). Robert Koch ve Louis Pasteur 1870 ve 1880'lerde çok iyi bir dizi çalışma ile mikroorganizmaların şarbon, kuduz, veba, kolera ve tüberküloza neden olduklarını göstererek bu teoriyi onaylamışlardır. Birçok dahi bilim adamı muhtelif mikrop topluluklarının insan hastalıklarına neden olduklarını göstermeye devam etmişlerdir. Kemoterapi çağı 1910'da Alman kimyacı Paul Ehrlich'in sifilize yol açan spiroketlere karşı etkili bir bileşik olan ilk antibakteriyel ajanı keşfetmesiyle başladı. Bunu Alexander Fleming'in 1928'de penisilini keşfi, Gerhard Domagk'ın 1935'de sulfanilamidi keşfi ve Selman Waksman'ın 1943'de streptomisini keşfi izlemiştir. 1946'da Amerikan mikrobiyolog John Enders hücre kültürlerinde virüsleri ilk üreten kişi olarak aşı gelişimi için geniş çaplı virüs kültürlerinin üretimine yol açmıştır. Binlerce bilim adamı, ataları tarafından kurulmuş temeller üzerine inşa edilmiş ve her biri mikropları anlamamızı arttıran gözlemlerini ve onların hastalıklardaki rollerini ekleyerek bu önderleri takip etmiştir.

Van Leeuwenhoek'un keşfettiği dünya her türlü şekilde ve yapıda protozoa ve bakterilerden oluşan karmaşık bir dünyadır. Fakat bugün bizim bildiğimiz tıbbi mikrobiyolojinin karmaşıklığı hayallerin sınırlarını zorlamaktadır. Şu anda biliyoruz ki bizim içimizde, üzerimizde ve çevremizde yaşayan binlerce farklı türde mikrop vardır ve yüzlercesi de insanlarda ciddi hastalıklara yol açar. Bu bilgiyi anlamak ve onu kullanışlı bir biçimde organize etmek için tıbbi mikrobiyolojinin bazı temel yönlerini anlamak önemlidir. Başlangıçta, mikroplar her biri kendi karmaşıklık seviyesi sahip dört genel alt gruba ayrılabilir: virüsler, bakteriler, mantarlar ve parazitler.

Virüsler

Virüsler çapları 18 ila 600 nanometre arasında değişen en küçük enfektif parçacıklardır (çoğu virüsler 200nm'den daha küçüktür ve ışık mikroskobuyla görülemezler). Virüsler tipik olarak ya deoksiribonükleik asit (DNA) ya da ribonükleik asit (RNA) içerirler ancak ikisi birden olmaz; fakat bazı virüs benzeri parçacıklar tespit edilebilir herhangi bir nükleik asit ihtiva etmezken (ör. prionlar, bak. konu 66) son dönemde keşfedilen Mimivirüsler hem DNA hem de RNA ihtiva etmektedirler. Replikasyon ve patogenez için ihtiyaç duyulan viral nükleik asitler ve proteinler lipid bir zarı olan veya olmayan bir protein kılıf içerisine konulmuşlardır. Virüsler replikasyon için konak hücrelerine ihtiyaç duyan gerçek parazitlerdir. Enfekte ettikleri hücreler ve enfeksiyona karşı konak cevabı klinik tablonun doğasını belirlemektedir. Yaklaşık olarak 650 tanesi insanları ve hayvanları enfekte eden 2000'den fazla virüs türü tanımlanmıştır. Enfeksiyon, ya hızlı replikasyona ve hücre yıkımına ya da konak genomuna viral genetik bilginin muhtemel entegrasyonuyla uzun vadeli kronik bir ilişkiye yol açabilir. Bunlardan hangisinin olacağını belirleyen nedenler sadece kısmen anlaşılabilmiştir. Örneğin, HIV virüsü (edinilmiş immün yetmezlik sendromunun (AIDS) etiyolojik etkeni) ile olan bir enfeksiyon CD4 lenfositlerde latent enfeksiyonla veya aktif replikasyonla ve immünolojik olarak önemli olan bu hücrelerin yıkımıyla sonuçlanabilir. Keza, enfeksiyon AIDS'in nörolojik tablosuyla sonuçlanan beynin mikroglial hücreleri gibi diğer duyarlı hücrelere de yayılabilir. Böylece virüslerin sebep olduğu hastalıklar soğuk algınlığından gastroenterite, kuduz, Ebola, çiçek veya AIDS gibi ölümcül felaketlere kadar çeşitlilik gösterebilir.

Bakteriler

Bakterilerin yapıları göreceli olarak basittirler. **Prokaryotik organizmalar** nükleer zar, mitokondri, Golgi cisimciği veya endoplazmik retikulumu olmayan basit tek hücreli- organizmalardır ve aseksüel bölünme ile çoğalırlar. Bakteriyel hücre duvarı iki temel formdan birini ihtiva edecek şekilde karmaşıktır: kalın bir peptidoglikan tabakalı gram pozitif hücre duvarı ve ince bir peptidoglikan tabakalı ve üstünü kaplayan bir dış zarlı gram negatif hücre duvarı (bu yapı hakkında ilave bilgi Bölüm-2'de sunulmuştur). Bazı bakteriler bu hücre duvar yapısından yoksundurlar ve yalnızca konak hücrelerinin içinde veya hipertonik bir çevrede yaşayarak bu eksikliklerini giderirler. Boyut (1–20 µm veya daha büyük), şekil (koklar, çomaklar, spiraller) ve hücrelerin özel düzenlemeleri (tek hücreler, zincirler, kümeler) bakterilerin temel sınıflamasında kullanılır ve bakterilerin fenotipik ve genotipik özellikleri kesin sınıflama için temeli oluşturur. İnsan vücudunda binlerce farklı bakteri türü yaşamaktadır, bazıları geçici olarak yaşarken, diğerleri kalıcı parazitik bir ilişki içindedirler. Keza, soluduğumuz havayı, içtiğimiz suyu ve yediğimiz yemeğide kapsayan, etrafımızı saran çevre pek çoğu göreceli olarak virülan olmayan ve bazıları hayatı tehdit edici hastalıklara yol açabilen bakterilerle doludur. Hastalık bakteriyel ürünlerin (ör.toksinler) toksik etkileri veya bakterilerin normalde steril olan vücut bölgelerini işgal etmesi sonucunda oluşabilir.

Mantarlar

Bakterilerin aksine, mantarların hücre yapısı daha karmaşıktır. Bunlar iyi tanımlanmış bir çekirdek, mitokondri, Golgi cisimciği ve endoplasmik retikulum içeren **ökaryotik** organizmalardır (bak. Bölüm 5). Mantarlar ya aseksüel olarak çoğalabilen tek hücreli şekilde **(maya)** ya da aseksüel ve seksüel olarak çoğalabilen filamentöz şekilde **(küf)** bulunabilirler. Pek çok mantar maya veya küf olarak bulunur; fakat bazı mantarların her iki morfolojide oldukları varsayılabilir. Bunlar **dimorfik** mantarlar olarak bilinirler ve *Histoplasma, Blastomyces* ve *Coccidioides* gibi organizmaları kapsarlar.

Parazitler

Parazitler en karmaşık mikroplardır. Tüm parazitler ökaryotik olarak sınıflandırılmalarına rağmen bazıları tek hücreli diğerleri çok hücrelidir (bak. Bölüm 6). Boyu 1–2 µm kadar küçük çapta (pek çok bakterinin boyutu) olan ufacık protozoonlardan, boyu 10 metreye varabilen tenyalara ve artropodlara (böcekler) kadar çeşitlidirler. Aslında, bu parazitlerin bazılarının boyutu düşünüldüğünde bu organizmaların mikrop olarak sınıflandırılmasına inanmak güçtür. Yaşam döngüleri de aynı derecede karmaşıktır, bazı parazitler insanlarla kalıcı ilişkiler kurar ve diğerleri hayvan konaklarda bir dizi gelişim evresine girerler. Öğrencilerin karşı karşıya kaldıkları zorluklardan biri sadece parazit kaynaklı hastalıkların spektrumunu anlamak değil, aynı zamanda bu hastalıkların epidemiyolojisini hayati önem taşıyan bir ayırıcı tanı ve parazitik enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesi için bir yaklaşım geliştirmek için anlamaktır.

Mikrobiyal Hastalık

Mikropları çalışmanın en önemli nedenlerinden biri, sebep oldukları hastalıkları ve onları kontrol altına alma yollarını anlamaktır. Ne yazık ki, pek çok organizma ve hastalıkları arasındaki ilişki basit değildir. Özellikle tek bir hastalığa yol açan organizmalar olmasına rağmen (ör: *Treponema pallidum*, sifiliz; poliovirüs, polio; *Plasmodium* türleri, malarya) pek çok organizma iyi tanımlanmış tek bir hastalığa yol açmaz. Onun yerine özellikle bir organizmanın bir hastalığın farklı klinik formlarını (ör: *Staphylococcus aureus*-endokardit, pnömoni, yara enfeksiyonları, gıda zehirlenmesi) ortaya koyması veya pek çok organizmanın aynı hastalığı ortaya koyması (ör: menenjit virüsler, bakteriler, mantarlar ve parazitler tarafından meydana gelebilir) daha yaygındır. Buna ilaveten, bazı organizmalar (ör: rabies virüsü, *Bacillus anthracis, Sporothrix schenckii, Plasmodium* türleri) her zaman patojenik olarak sınıflandırılabilir ancak çok az organizma bu gruba dahildir. Bunun yerine, pek çok organizma hastalıkları sadece çok iyi tanımlanmış koşullar altında oluşturabilir (ör: hastalık oluşturma potansiyeli olan bir organizmanın beyin, akciğerler ve peritoneal kavite gibi normalde steril olan bir bölgeye girişi). Bazı hastalıklar kişi dış kaynaklı organizmalara maruz kaldığında açığa çıkar. Bunlar **eksojen enfeksiyonlar** olarak bilinir ve örnekleri influenza virüs kaynaklı hastalıklar, *Clostridium tetani, Neisseria gonorrhoeae, Coccidioides immitis* ve *Entamoeba histolytica*'yı içerir. Pek çok insan hastalığı, her halükarda insanların kendi mikrobiyal floralarındaki organizmalar tarafından meydana getirilse de bunların uygunsuz vücut bölgelerine yayılımı sonucu meydana gelebilir **(endojen enfeksiyonlar)**.

Bir organizma ile insan konağı arasındaki etkileşim karmaşıktır. Etkileşim geçici kolonizasyon, uzun vadeli simbiyotik ilişki veya hastalıkla sonuçlanabilir. Organizmanın virülansı, etki alanı ve konağın organizmaya yanıt verme becerisi bu etkileşimin neticesini belirler. Böylece hastalığın belirtileri hafif semptomlardan organ yetmezliğine ve ölüme kadar değişebilir. Mikrobiyal virülansın rolü ve konağın immünolojik cevabı sonraki konularda derinlemesine tartışılmıştır.

İnsan vücudu olağanüstü bir biçimde patojenik mikropların etkisini kontrol etmeye uyum sağlamıştır. Fiziksel bariyerler mikrop işgalini engellerler, doğal cevaplar mikrobiyal parçaların moleküler kalıplarını tanır ve yerel savunmalar ve mikrobu yok etmeyi hedefleyen özel olarak uyum sağlamış immün cevapları aktive ederler. Ne yazık ki, immün cevaplar genellikle çok geç

veya çok yavaştır. İnsan vücudunun enfeksiyonu engelleme becerisini geliştirmek için bağışıklık sistemi ya immünglobulin müstahzarlarında var olan antikorların pasif transferi yoluyla ya da mikrop parçaları (antijenler) ile aktif bağışıklama yoluyla güçlendirilebilir. Enfeksiyonlar ayrıca çok çeşitli kemoterapötik ajanlarla da kontrol altına alınabilir. Ne yazık ki, pek çok mikrop kendi antijenik bileşkesini **(antijenik varyasyon)** değiştirebilir veya en güçlü antibiyotiklere dahi direnç geliştirebilir. Böylece mikrop ve konak arasındaki kontrol savaşı her iki tarafında henüz zafer iddia edememesi ile devam eder (mikroplar fevkalade yaratıcılık göstermiş olmasına rağmen). Henüz enfeksiyon hastalıklarını ortadan kaldıracak sihirli bir deynek yoktur.

Tanısal Mikrobiyoloji

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, enfeksiyon hastalıklarının tanısı ve kontrolünde önemli bir rol oynar. Buna karşın, laboratuvarın bu fonksiyonları yerine getirebilme yeteneği örneğin kalitesine ki bu hastadan alınan örneğin laboratuvara iletilmesi ile örnekteki mikrobu göstermede kullanılan tekniklere bağlı ve sınırlıdır. Çünkü pek çok tanı testi organizmanın büyüme yeteneğine ve patojenin canlılığını garanti eden taşıma koşullarına dayanmaktadır. Buna ilaveten, eğer toplanan örnek enfeksiyon alanını temsil etmiyorsa en ileri test protokolleri dahi çok az değerlidir. Bu açıkça görülmektedir, fakat analiz için laboratuvarlara gönderilen birçok örnek, toplama sırasında mukozal yüzeylerde kolonize olmuş organizmalarla kontamine olmuştur. Kontamine örneklerde test sonuçlarını değerlendirmek gerçekten imkansızdır, çünkü pek çok enfeksiyon endojen organizmalarca meydana gelmektedir.

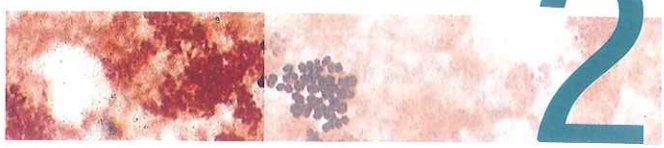
Ayrıca laboratuvar antimikrobiyal aktivite testlerinin değerleri sınırlı olmakla birlikte seçilmiş kemoterapötik ajanların antimikrobiyal aktivitesine karar verebilmelidir. Laboratuvar yalnızca hastalık yapma yeteneği olan organizmaları ve yalnızca tıbbi olarak alakalı antimikrobiyalleri test etmek zorundadır. Tüm izole edilmiş organizmaları test etmek veya ilaçların gelişigüzel seçimi potansiyel tehlikeleri olan yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Bir hasta sadece gereksiz antibiyotiklerle uygunsuz bir biçimde tedavi edilmekle kalmaz bunun yanında izole edilen ve test edilen organizmaların bolluğu arasında gerçek patojenik organizma tanınmayabilir. Son olarak, bir organizmanın çeşitli antibiyotiklere duyarlılığının in vitro olarak tespiti karmaşık bir resmin yalnızca bir parçasıdır. Organizmanın virülansı, enfeksiyon bölgesi ve hastanın enfeksiyona cevap kabiliyeti konak-parazit ilişkisini etkiler ve tedavi planlanırken düşünülmek zorundadır.

Özet

Mikrobiyal dünya hakkındaki bilgimizin gelişerek devam ettiğinin farkında olmamız önemlidir. Eski mikrobiyologların keşiflerini atalarının kurdukları temeller üzerine inşa ettikleri gibi, biz ve gelecek nesiller yeni mikroplar, yeni hastalıklar ve yeni tedaviler keşfetmeye devam edeceğiz. Sonraki konular mikropları ve onların hastalıklarını daha iyi anlayabilmemiz için gerekli temel bilgileri aktarmak üzere tasarlanmıştır.

KISIM II

Tıbbi Mikrobiyolojinin Temel Prensipleri



2

Bakteriyel Sınıflandırma, Yapı ve Çoğalma

Çeviren: Abdullah Kılıç

Bakteriler yalnızca mikroskoplar yardımıyla görülebilen en küçük hücrelerdir. Büyük bakteriler birkaç mikron uzunluğunda olabilirken, en küçük bakteriler (*Chlamydia* ve *Rickettsia*) yalnızca 0,1 ile 0,2 µm çapındadırlar. Yeni tanımlanan türler ortalama bakteri hücresinin yüzlerce katı kadar büyüklüktedir ve çıplak gözle görülebilmektedirler. Ancak çoğu türler yaklaşık µm çapındadır ve bu yüzden çözünürlüğü 2 µm olan ışık mikroskoplarının kullanılması ile görünür hale gelirler. Bakteri hücreleri ile karşılaştırıldığında hayvan ve bitki hücreleri 7 µm (kırmızı kan hücrelerini çapı) ile birkaç santimetre (bazı sinir hücrelerinin uzunluğu) arasında değişen boyutları ile daha büyüktürler.

Ökaryot ve Prokaryotlar Arasındaki Farklar

Bakteri ve mavi-yeşil algler prokaryot (Yunancada "gelişmemiş çekirdekli") iken, hayvan, bitki ve mantar hücreleri ökaryotlar (Yunancada "gerçek çekirdekli") içinde yer almaktadır. Çekirdek ve diğer bazı organellerinin bulunmamasına ek olarak bakteri kromozomu çeşitli özelikler bakımından insan kromozomundan farklıdır. *Escherichia coli* gibi tipik bakterilerin kromozomları tektir, çift sarmallıdır ve yaklaşık 1,3 mm uzunluğunda ve yaklaşık 5 milyon baz çifti (veya 5000 kilobaz [kb] çift) içeren dairesel deoksiribonükleik asit (DNA) yapısındadır. En küçük bakteri kromozomu (mikoplazmalardan) yaklaşık bu büyüklüğün dörtte biri kadardır. İnsan ile karşılaştırıldığında insanlarda 990 mm uzunluğunda $2.9x10^9$ baz çiftlik 23 çift kromozomun vardır. Bakteriler daha küçük olan 70S ribozomu kullanır ve çoğu bakteri kendisini çevreye karşı koruyan iç içe geçmiş peptidoglikan hücre duvarı ile çevrilmiştir. Çoğu ökaryot hücre, hücrenin ozmotik basıncı çevresinden daha düşük olduğu ortamlarda, ısının çok düşük veya yüksek olduğu durumlarda, kurulukta ve farklı enerji kaynaklarının bulunduğu ortamlarda parçalanırlarken, bakteri hücreleri yaşamlarını sürdürebilmekte bu tür ortamların bazılarında üreyebilmektedirler. Bakteriler yapı ve fonksiyonlarını bu tür durumlara adapte etmek için evrim geçirmişlerdir. Bunların diğer ayırt edici özellikleri Şekil 2-1'de tarif edilmiş ve Tablo 2-1'de anlatılmıştır. Bu farklılıkların birçoğu antimikrobiyal aktivasyonunun temelini oluşturmaktadır.

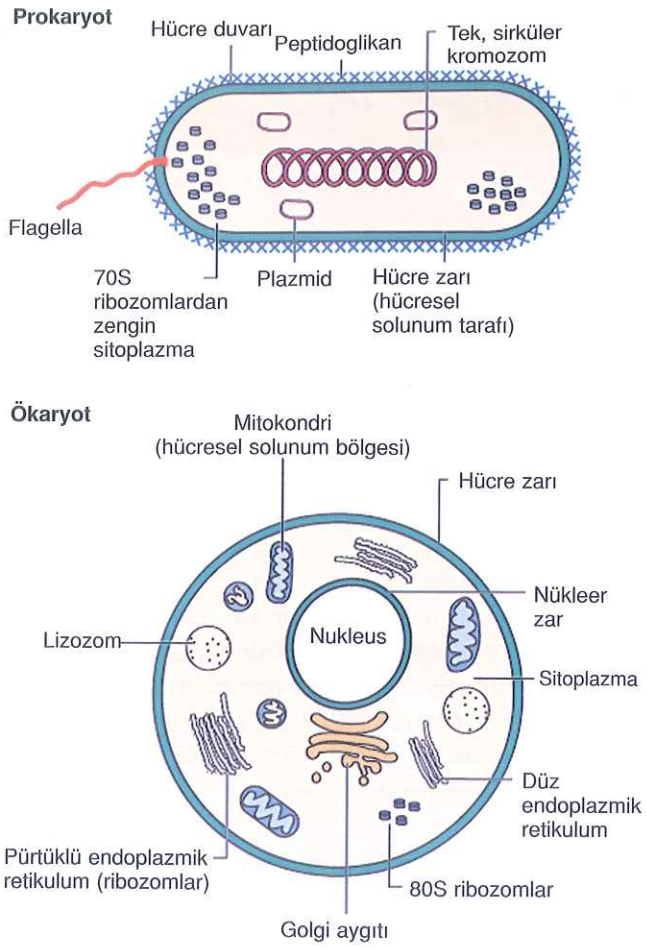
Bakteriyel Sınıflandırma

Bakteriler makroskopik ve mikroskopik görünümlerine, üreme, metabolik ve antijenik özelliklerine ve son olarak genotiplerine göre sınıflandırılabilmektedirler.

Makroskopik ve Mikroskopik Farklar

Bakteriler arasındaki ilk ayrım farklı besinli ve seçici ortamlarda üreme özelliklerine göre yapılabilmektedir. Bakteriler koloniler olarak ürerler ve her bir koloni bir milyon veya daha fazla organizmanın oluşturduğu bir şehir gibidir. Koku, şekil, boyut ve renk gibi ayırt edici özellikler kolonilerin karakteristik özelliklerini sağlamaktadır. Belirli antibiyotiklere direnç yeteneği, belirli şekerleri fermente etmeleri (örn., *Salmonella*'dan *E. coli*'nin ayrımını için laktoz), eritrositleri eritmesi (hemolitik özelliği) veya lipidleri hidrolize etmesi (örn., klostiridia lipazı) gibi özellikler uygun üreme ortamları kullanılarak tespit edilebilir.

Organizmanın büyüklük, şekil ve görünüşünü (kok, basil, eğri veya spiral) içeren mikroskopik özellikleri ve Gram boyanma (gram-pozitif veya gram-negatif) yeteneği bakterilerin temel ayırım özellikleridir. *Staphylococcus* gibi yuvarlak bakteriler kok, *E.coli* gibi çomak şeklindeki bakteriler basil ve yılan benzeri treponemalar spiral bakteriler olarak sınıflanabilmektedir. İlave olarak, *Nocardia* ve *Actinomyces* türleri çoğu funguslara benzer olarak dallanmış filamanlı şekle sahip olarak görülmektedirler.



Şekil 2–1. Ökaryot ve prokaryotların başlıca özellikleri.

Bazı bakteriler üzüm salkımı şeklinde küme yapmış *Staphylococcus aureus* veya diplokok şeklinde (iki hücre bir arada) *Streptococcus*, şekilde *Neisseria* türleri gibi bulunabilmektedirler.

Gram boyama klinisyenlere başlangıç tedavisinde yardımcı olacak şekilde bakterilerin doğal yapısına bağlı farklar temelindeki iki ana sınıf bakterinin ayrımını sağlayan kolay, güçlü ve hızlı bir testtir (Şekil 2-2). Bakteriler ısı ile veya kuruma ile yüzeye sabitlenir ve kristal viyole ile boyanır (Şekil 2-3), iyot ile presipitasyon işlemine tabii tutulur ve daha sonra bağlanmamış veya fazla boyalar aseton temelli bir boya giderici veya su ile yıkanarak ortamdan uzaklaştırılır. Bir kırmızı zıt boya olan safranin dekolorize olmuş olan boyama ortamına ilave edilir. Bu süreçlerin toplamı 10 dakikadan daha azdır.

Mor renge dönen gram-pozitif bakterilerde boya hücrenin etrafını çapraz bağlar ile bir ağ şeklinde sarmış olan kalın peptidoglikan tabaka tarafından tutulmuştur. Gram negatif bakterilerde ise peptidoglikan tabaka incedir ve kristal viyole boyası bu bölgede tutunamaz, böylece hücre zıt boya olan safranin ile kırmızı renk boyanır (Şekil 2-4).

Gram boyama testi peptidoglikanın kümeleşmesine bağlı olarak, beslenmesi azalmış (örn., eski veya stasyoner faz kültür) veya antibiyotik ile karşılaşmış bakteriler için güvenilir bir yöntem değildir. Peptidoglikan yapısı olmayan mikoplazmalar ve mumlu dış kabuğa sahip olan ve asit-faz boya ile ayrılabilen mikobakteriler Gram boyama yöntemi ile ayırt edilemezler.

Metabolik, Antijenik ve Genetik Ayırım

Sınıflandırmanın sonraki aşaması bakterinin anaerobik veya aerobik çevre gereksinimi, özel bazı besin maddeleri gereksinimi (örn., özel bazı karbonhidratları fermente etmesi veya üremek için karbon kaynağı olarak farklı maddeleri kullanması), karakteristik metabolik ürünler (asit, alkol) ve spesifik enzimler (örn., stafilokokkal katalaz) oluşturmasını kapsayan metabolik özellikleridir. Enterik ve diğer bakterileri ayıran otomatize yöntemler geliştirilmiştir ve bu yöntemler farklı ortamlarda üremiş bakterileri ve onların mikrobiyal ürünlerini analize ederek her bir bakteri için bir sayısal biyotip tanımlayabilmektedirler.

Bakterilerin belli türleri bakterideki karakteristik antijenlerin tespit edebilen antikorların kullanılması ile ayırt edilebilmektedir (serotiplendirme). Bu serolojik testler aynı zamanda tanımlanması güç olan (sifilizden sorumlu organizma *Treponema pallidum*), laboratuvarda üretilmesi oldukça tehlikeli olan (örn., tularemiye neden olan *Francisella*) ve spesifik sendromlarla ilişkili olanlar (örn., hemorajik kolitten sorumlu *Escherichia coli* O157/H7) veya hızlı tanımlamaya ihtiyaç duyulan (örn., streptokoksik farenjitten sorumlu *S. pyogenes*) mikroorganizmaların tespitinde de kullanılabilmektedirler. Serotiplendirme aynı zamanda epidemiyolojik amaçlı olarak tür seviyesindeki bakterilerin daha alt bölümlere ayrılmasında da kullanılmaktadır.

Bakteri sınıflandırılmasında kullanılan çoğu belirli yöntemler bakterilerin genetik materyallerini analiz edebilmektedir. Yeni bazı yöntemler spesifik karakteristik DNA dizilerinin tespiti ederek bakterileri birbirlerinden ayırabilmektedir. DNA hibridizasyon testleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ilişkili diğer testleri içeren bu teknikler 16. bölümde tanımlanmıştır. Bu teknikler canlı ve üremiş bakteriye ihtiyaç duymaz ve mikobakteri ve fungus gibi yavaş üreyen bakterilerin hızlı tanımlanması ve tespitinde veya çok virülan bakteri örneklerine sahip olan patoloji örneklerinin analizinde kullanılabilmektedirler. Bu teknoloji şu an bakteri kromozomunun tümünün veya spesifik bölgelerinin nükleik asit dizi bölgelerinin hızlı analizi için kullanılmaktadır. Bu tekniğin en yaygın uygulaması bakteri genusu veya ailesini tanımlayan oldukça korunmuş dizileri veya tür veya alt tür seviyesinde ayıran oldukça değişken dizileri tespit etmede kullanılan ribozomal DNA dizilerini analize etmesidir. Bu yöntemler aynı zamanda organizmalar arasındaki evrimsel ilişkinin tanımlanmasında ve üremesi güç veya imkansız olan organizmaların tanımlanmasında kullanılmaktadır. Epidemiyolojik amaçlı olarak mikroorganizmaları alt tür seviyesinde tanımlayan plazmid analizi, ribotiplendirme ve kromozomal DNA parçalarını analiz eden yöntemler vardır. Son yıllarda bu yöntemler çoğu klinik laboratuvarların günlük işlemlerinde kullanılabilmeleri için teknik açıdan basitleştirilmişlerdir.

Tablo 2–1. Ökaryot ve Prokaryotların Başlıca Özellikleri

Özellik	Ökaryot	Prokaryot
Ana gruplar	Alg, fungus, protozoa, bitkiler, hayvanlar	Bakteriler
Boyut (yaklaşık)	>5 μm	0.5-3.0 μm
Nükleer Yapılar		
Nükleus	Klasik membran	Nükleer membran yok
Kromozomlar	DNA diploid genom dizileri	Tek, sirküler DNA haploid genom
Stoplazmik Yapılar		
Mitokondri	Var	Yok
Golgi cisimcikleri	Var	Yok
Endoplazmik retikulum	Var	Yok
Ribozomlar (sedimentasyon katsayısı)	80S (60S + 40S)	70S (50S + 30S)
Sitoplazmik membran	Sterol içerir	Sterol içermez
Hücre duvarı	Fungus haricindekilerde yok	Protein, lipitlerde peptidoglikan içeren kompleks yapıldır
Üreme	Seksüel ve aseksüel	Aseksüel (bölünerek)
Hareket	Kompleks flagellum, eğer varsa	Basit flagellum, eğer varsa
Solunum	Mitokodri ile	Sitaplazmik membran ile

"Holt S: In Slots J, Taubman M (eds): Contemporary Oral Microbiology and Immunology. St Louis, Mosby, 1992." den modifiye edilmiştir.

Bakteri Yapısı

Sitoplazmik Yapı

Bakteri hücresinin sitoplazması, DNA kromozomu, ribozomlar, proteinler ve metobolitler içerir (Şekil 24). Ökaryotların aksine **bakteri kromozomu** çift iplikli, tek ve dairesel bir yapıdır, çekirdekte değildir ve nükleotid adı verilen ayrı bir alanda bulunmaktadır. Histonlar DNA'nın yapısını devam ettirmek için bulunmazlar ve DNA nükleozom formunda değildir. Sitoplazmadaki plazmidler daha küçük, dairesel, kromozom dışındaki DNA'lar olarak bulunmaktadırlar. Plazmidler daha çok gram-negatif mikroorganizmalarda bulunurlar ve hücre yaşamı için esas teşkil etmezler. Sıklıkla bir veya daha fazla antibiyotik direncini kazandıran selektif özellikler kazandırırlar.

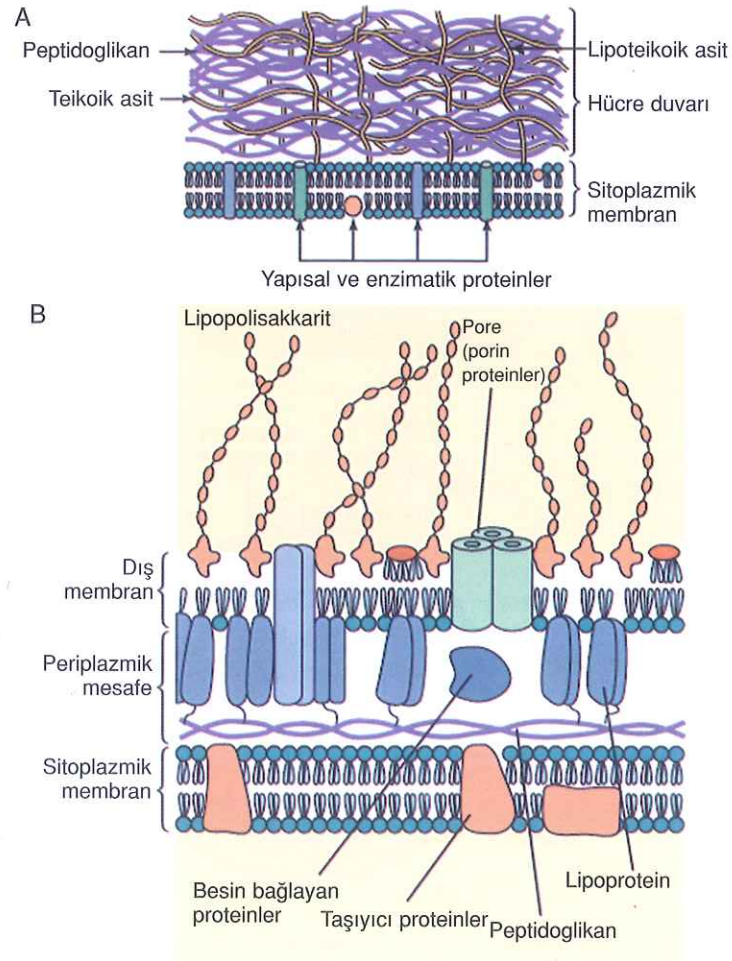
Nükleer membranın olmayışı protein sentezi için kontrol mekanizmaları ve gereksinimlerini basitleştirmektedir. Nükleer membran yokluğunda transkripsiyon ve translasyon birleştirilmiştir. Diğer yandan Ribozomlar mRNA'ya bağlanabilir ve proteinler DNA'ya bağlanmış ve sentez edilmiş mRNA olarak yapılabilirler.

Ökaryotlarda 80S (40S+60S) ribozom bulunmasına rağmen, **bakteriyel ribozom** 70S ribozomu oluşturan 30S+50S subünitler içermektedir. Bakteri ribozomal RNA'ları ve proteinleri ökaryotların çoğundan önemli oranda farklıdır ve antibakteriyel ilaçların en önemli hedeflerini oluşturmaktadırlar.

Sitoplazmik membran ökaryotik membranının yapısına benzer çift tabakalı lipit yapıya sahiptir. Fakat kolesterol gibi steroidleri içermezler. Fakat mikoplazma bu kuralın dışındadır. Sitoplazmik membran ökaryotlarda bulunan organellerin yaptığı çoğu görevleri yapabilmektedir. Bu görevler normalde mitokondri tarafından yapılan enerji üretimi ve elektron transportunu içermektedir. Membran ayrıca metabolitlerin ve diğer maddelerin alımını sağlayan transport proteinleri ve enzimlerin ve membran fonksiyonunun devamını sağlayan iyon pompaları içerir. Membranın iç kısmında hücrenin duvar yapısına yerleşmiş olan bakterinin şeklinin oluşmasına yardımcı olan aktin benzeri protein liflerden oluşmuş yapı vardır. Bu lif yapısı treponemaların spiral şeklinde olmasını sağlamaktadır.

Hücre Duvarı

Hücre duvarının yapı elemanları (Tablo 2-2) ve fonksiyonları (Tablo 2-3) gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerde farklıdır. Hücre duvar bileşenleri aynı zamanda bakteriler için kendine özgüdür. Hücre duvarının tekrarlayan yapısı insanlarda doğuştan koruyucu immün cevaplar oluşturmaktadır. Membran yapısındaki önemli farklar Tablo 2-4'de verilmiştir. Çoğu prokaryotlarda



Şekil 2–2. Gram-pozitif ve gram-negatif hücre duvarlarının karşılaştırılması. **A,** Bir gram-pozitif bakteri teikoik asit ve lipoteikoik asit içeren kalın peptidoglikan tabakaya sahiptir. **B,** bir gram-negatif bakteri proteinler, fosfolipitler ve lipopolisakkarit içeren bir dış membran ve ince bir peptidoglikan tabakaya sahiptir. Periplazmik mesafe transport, ayrışma ve hücre duvar sentez proteinlerini içeren dış membran ve sitoplazmik membran arasındadır. Dış membran adezyon noktalarında sitoplamik membrana katılmıştır ve lipoprotein bağlantıları ile peptidoglikana tutunmuştur.

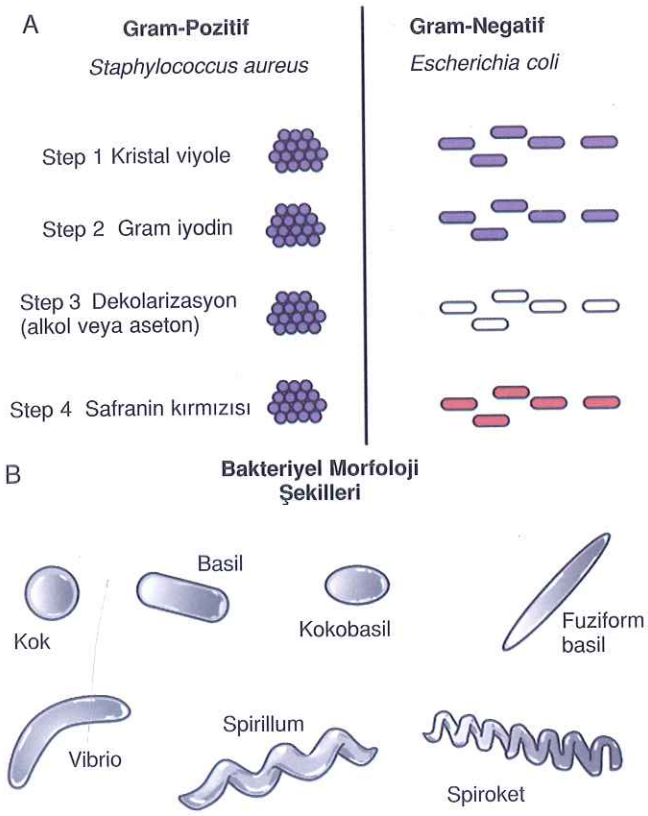
sitoplazmik membranı rijid peptidoglikan (murein) tabaka çevirmektedir. Mikoplazmalar (hücre duvarları yoktur) ve *Archaeobacteria* organizmaları (peptidoglikan ile ilişkili psödoglikanlar veya psödomureinler içerir) bu kuralın dışındadırlar. Peptidoglikan rijidite sağladığı için bakteri hücresinin şeklinin tespit edilmesinde de yardımcı olmaktadır. Gram-negatif bakteriler aynı zamanda dış membran ile çevrilmişlerdir.

Gram-Pozitif Bakteriler

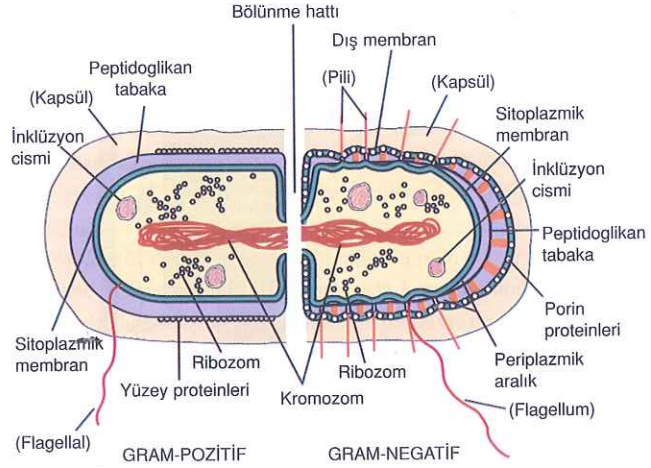
Gram-pozitif bakteriler sitoplazmik membranı çevreleyen ana olarak peptidoglikan (150-500 Å) içeren kalın, birkaç tabakadan oluşmuş duvarına sahiptir. Peptidoglikan böceklerin dış kabuğunu örten yapının fonksiyonuna benzer olarak ağ şeklinde bir yapıdır. Hücrenin peptidoglikan yapısı böceklerin dış kabuğundan farklı olarak plazma membranına metabolitlerin geçişi için yeterli derecede gözeneğe sahiptir. Yeni bir peptidoglikan modelinde glikanın kısa peptid zincirleri ile çapraz bağlar yapan kıl benzeri plazma membran uzantıları olduğu ortaya atılmıştır. Peptidoglikan, çoğalmış ve üremiş bakterinin uygun olmayan bir ortamda yaşaması için gerekli olan yapıdır.

Peptidoglikan yapı lizozim ile muamele edildiğinde bozulmaktadır. Lizozim insan gözyaşı ve mukusunda bulunmakta ve aynı zamanda diğer organizmalar ve bakteriler tarafından oluşturulmaktadır. Lizozim peptidoglikanın glikan omurgasını bozmaktadır. Peptidoglikansız bakteri büyük ozmotik basınç farklarına dayanamaz, sitoplazmik membrana geçiş olur ve yapısında bozulmalar ortaya çıkar. Hücre duvarının uzaklaştırılması ile protoplast ortaya çıkar ve ozmotik denge oluşmadığı sürece hücre yapısında bozulma devam eder.

Gram-pozitif bakteri hücre duvarı aynı zamanda kompleks polisakkarit (genellikle **C polisakkarit** olarak isimlendirilir), teikoik asit ve lipoteikoik asit gibi diğer yapıları da içermektedir. Streptokoklardaki M proteini ve stafilokoklardaki R proteini de peptidoglikan ile ilişkilidir. **Teikoik asit** suda çözünür, polyol fosfatın aniyonik polimeridir ve peptidoglikana kovalent olarak bağlanmıştır. Bu yapı hücre yaşamı için esastır. **Lipoteikoik asit** yağ asitidir ve sitoplazmik membranın yapısı içinde bulunmaktadır. Bu moleküller bakteri serotiplerinin ayırımı için yaygın yüzey antijenleridir ve memeli hücre yüzeyindeki (yapışma) spesifik reseptörlere ve diğer bakterilere yapışma görevi



Şekil 2–3. Bakterilerin Gram boyanma morfolojileri. A, Kristal viyole Gram iyodin tarafından çökeltilir ve gram-pozitif bakterilerde kalın peptidoglikan tabakada hapsedilir. Boya giderici gram-negatif bakterinin dış membranını dağıtır ve kristal viyoleyi ince peptidoglikan tabakan ayırır. Gram-negatif bakteri kırmızı zıt boya tarafından görünür hale gelir. B, Bakteri morfolojileri.



Şekil 2–4. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteri. Bir gram-pozitif bakteri kalın bir peptidoglikan tabakasına (mor mesafeyi dolduran) *(solda)* sahiptir. Bir gram-negatif bakteri ince bir peptidoglikan tabakasına (tek siyah çizgi) ve bir dış membrana *(sağda)* sahiptir. Parantez içindeki yapılar tüm bakterilerde bulunmamaktadır. Üzerindeki hücre bölümleri membran ve peptidoglikan yavru hücreye ayrılmak için septumun bir bölümünden bir diğeri yönünde ürerler.

Tablo 2–2. Bakteri Membran Yapıları

Yapı	Kimyasal Bileşenleri
Plazma membranı	Transport, membran potansiyeli, enerji üretimi ile ilişkili enzimler, proteinler, fosfolipitler.
Hücre Duvarı	
Gram-pozitif bakteriler	
Peptidoglikan	Peptid bağı ile çapraz bağlar yapmış GlcNAc ve MurNAc glikan zincirleri
Teikoik asit	Peptidoglikana çapraz bağlar yapmış poliribitol fosfat veya gliserol fosfat
Lipoteikoik asit	Teikoik asite bağlanmış lipit
Gram-negatif bakteriler	
Peptidoglikan	Gram-pozitif bakterilerde bulunanın daha ince şekli
Periplazmik mesafe	Sentez, parçalanma ve transportu sağlayan enzimler
Dış membran	Doymuş yağ asitleri ile fosfolipitler
Proteinler	Porinler, lipoprotein, transport proteinler
LPS	Lipit A, kor polisakkarit, O antijen
Dış yapılar	
Kapsül	Polisakkaritler (disakkaritler ve trisakkaritler) ve polipeptidler
Pili	Pilin, adezinler
Flagellum	Motor proteinler, flagellin
Proteinler	Streptokokların M proteini (bir örnek olarak)

GlcNAc, N-Acetylglucosamine; LPS, lipopolysaccharide; MurNAc, N-acetlymuramic acid.

yaparlar. Teikoik asit virülans için önemli bir faktördür. Lipoteikoik asit daha zayıf olmasına rağmen konağa ve ortama yayılır ve endodoksine benzer doğal koruyucu cevabı başlatabilir.

Gram-Negatif Bakteri

Gram-negatif hücre duvarı hem yapısal hem de kimyasal olarak gram-pozitifinkinden daha komplekstir (Şekil 2-2). Yapısal olarak gram-negatif hücre duvarı sitoplazmik zar etrafında iki tabakalı bir yapı içermektedir. Hemen sitoplazmik membranın dışında gram-negatif hücrenin ağırlığının %5 ile %10'unu oluşturan ince bir peptidoglikan tabaka bulunur. Gram-negatif hücre duvarında teikoik veya lipoteikoik asit bulunmamaktadır. Peptidoglikan tabakanın dış kısmı gram-negatif için spesifiktir. Bu alan dış membranın iç yüzeyi ve sitoplazmik membranın dış yüzeyi arasındadır ve **periplazmik aralık** olarak adlandırılmaktadır. Bu

Tablo 2–3. Bakteri Zarının Fonksiyonları

Fonksiyon	Bileşenler
Yapı	
Rijidite	Tüm
İç içeriklerin paketlenmesi	Tüm
Bakteriyel Fonksiyonlar	
Geçirgenlik engelleri	Dış membran veya plazma membranı
Metabolik alım	Membranlar ve periplazmik transport proteinler, porinler ve permeazlar
Enerji üretimi	Plazma membranı
Hareket	Flagella
Çiftleşme	Pili
Konak Etkileşimi	
Konak hücreye adezyon	Pili, proteinler, teikoik asit
Konak tarafından immün tanınma	Tüm dış yapılar
Konak immün tanımdan kaçma	Kapsül, M proteini
Medikal İlişki	
Antibiyotik duyarlılığı	Peptidoglikan sentez enzimleri
Antibiyotik direnci	Dış membran

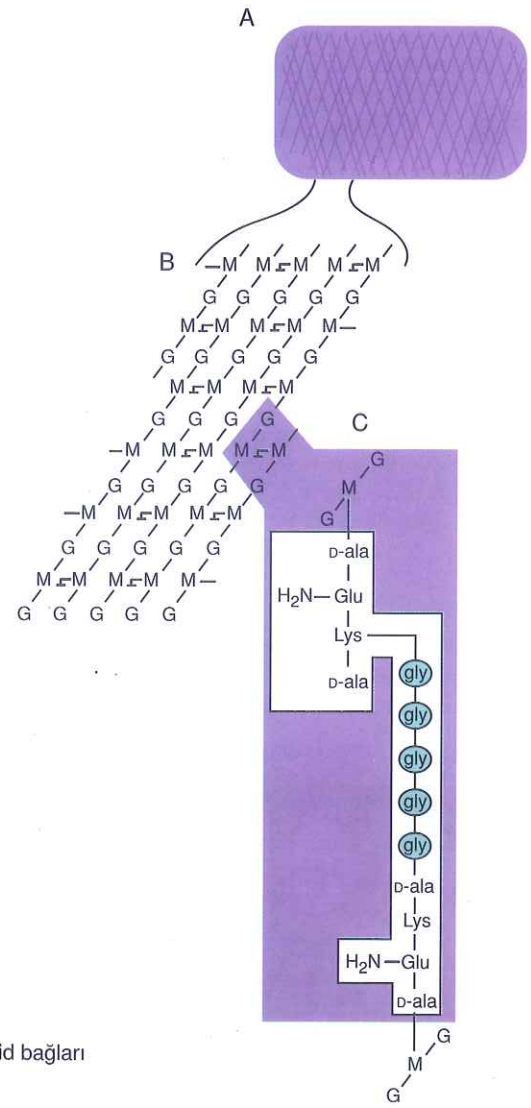
Tablo 2–4. Gram-pozitif ve Gram-negatif Bakterilerin Membran Karakteristikleri.

Karakteristik	Gram-Pozitif	Gram-Negatif
Dış membran	—	+
Hücre duvarı	Daha kalın	Daha ince
LPS	—	+
Endodoksin	—	+
Teikoik asit	Sıklıkla var	—
Sporülasyon	Bazı suşlarda	—
Kapsül	Bazen var	Bazen var
Lizozim	Duyarlı	Dirençli
Penisilinin antibakteriyel aktivitesi	Daha duyarlı	Daha dirençli
Eksotoksin üretimi	Bazı suşlar	Bazı suşlar

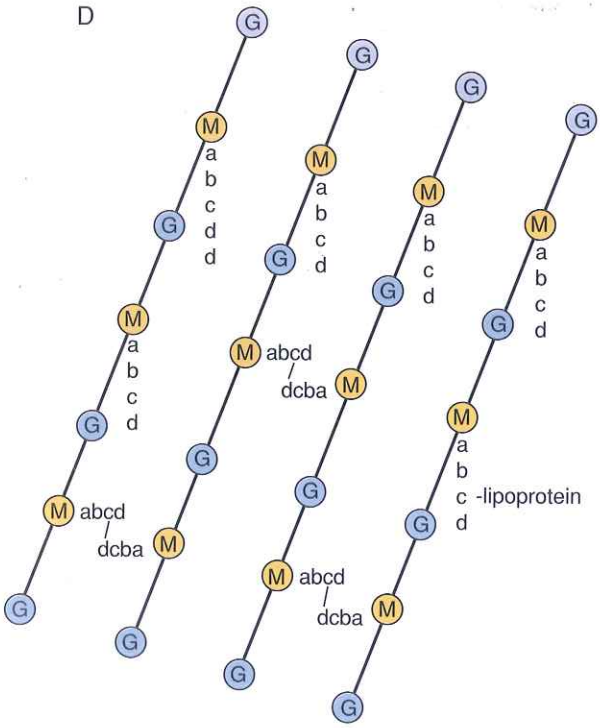
LPS. lipopolisakkarit

alan asıl olarak demir, proteinler, şeker ve diğer metabolitler için transport elemanlarını ve bakteri metabolizmasında büyük makromolekülleri yıkılmasını sağlayan hücre için önemli olan enzimleri içermektedir. Bu enzimler tipik olarak proteaz, fosfataz, lipaz, nükleaz ve karbonhidrat yıkan enzimlerdir. Patojen gram-negatif vakalarında beta-laktamaz, proteaz, kollejenaz ve hyalüronidaz gibi litik virülans faktörlerinin çoğu periplazmik mesafede bulunmaktadır.

Gram-negatif hücre duvarı aynı zamanda Tip I, II, III, IV ve V sekresyon aygıtlarını içeren farklı transport sistemleri tarafından geçiş yeri olarak kullanılmaktadır. Transport sistemleri farklı metabolitlerin ve diğer bileşiklerin alınması ve salınması için



Şekil 2–5. Hücre duvarının peptidoglikan yapısının genel bileşenleri. A, Hücrenin etrafından ağ gibi bir peptidoglikan yapısı. B, Peptid bağları ile çapraz bap yapmış polisakkarit polimerlerini içeren peptidoglikan ağ. C, Bir zincirinden terminal D-alanin (D-ala) diğer zincirinden bir lizin (Lys) (veya diğer diamino amino asit) arasında bir peptid bağları boyunca çapraz köprüler yapmış peptidler. *Staphylococcus aureus*'da çapraz bağlar ile uzamış bir peptaglisin köprüsü (gly5) (gösterildiği gibi).



Şekil 2–5. devamı D, *E. coli* peptidoglikan yapısı görülmektedir. Peptidin üçüncü pozisyonunda diamino asit, diaminopimelik asit peptidoglikana çapraz bağ yağmış terminal alanin diğer zinciri ile direkt olarak bağ yapmıştır. Lipoprotein peptidoglikanın dış membranına yerleşmiştir. G, N-asetil glukozamin; Glu, D-glutamik asit; gly, glisin; M, liglisin; N-asetilmuramik asit. *(A-C Talaro K, Talaro A: Foundation in Microbiology, 2nd ed. Dubuque, Iowa, Wm C Brown, 1996 kitabından tekrar çizilmiştir; D Joklik KJ, et al: Zinsser Microbiology. Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1998. kitabından tekrar çizilmiştir.)*

mekanizmalar oluşturmaktadır. Tip III sekresyon aygıtı hem dış hem de iç membrana geçiş yapan kompleks yapı ile bazı bakteriler için ana virülans faktörü olarak görev yapmaktadır ve diğer hücrelere proteinleri enjekte etmek için bir şırınga gibi etkili olabilmektedir.

Daha önceden belirtildiği gibi dış membran gram-negatifler için spesifiktir (Şekil 2-2). Dış membran bakteri etrafında katı bir çadır gibidir. *Dış membran bakteri yapısının devamlılığını sağlar ve büyük moleküller* (örn., lizozim gibi proteinler) *ve hidrofobik moleküller* (örn., bazı antimikrobiyaller) *için bir geçirgenlik engeli oluşturur*. Dış membran aynı zamanda konağın sindirim sistemi gibi farklı çevre koşullarından korunmayı da sağlamaktadır (*Enterobacteriaceae* organizmaları için önemlidir). Dış membran asimetrik ikili bir lipit tabakaya sahiptir ve bu yapı membranın dış bölümünün yapısı açısından diğer biyolojik membranlardan farklıdır. İç bölümünün yapısı çoğunlukla bakteri membranında bulunan fosfolipit içermektedir. Ancak dış bölümü ana olarak **lipopolisakkaritten (LPS)** oluşmaktadır. Sentez aşamasındaki LPS haricindeki dış membranın dış bölümü LPS moleküllerinin bulunduğu yerde yerleşmiştir.

LPS aynı zamanda doğal ve kazanılmış immün cevabın güçlü bir aktivatörü olan **endotoksin** olarak isimlendirilmektedir. LPS bakteriden konağa ve ortama yayılır. LPS, B hücrelerini aktive eder ve makrofaj, dentritik ve interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör ve diğer faktörleri salan hücreleri uyarır. LPS ateşi arttırır ve şoka neden olabilir. **Shwartzman reaksiyonu** (yaygın damar içi koagülasyon) kan akımı içinde endotoksinlerin çok miktarda salınmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. *Neisseria* bakterisi şiddetli bulgular ve ateşe neden olan lipooligosakkarit (LOS) denen ilgili maddeleri çok miktarda yaymaktadır.

Gram-negatif hücre duvarında bulunan proteinlerin çeşitleri sınırlıdır. Fakat proteinlerin birçoğunun konsantrasyonu sitoplazmik membrandaki konsantrasyonundan daha yüksektir ve bu da toplam protein konsantrasyonunun yüksekliğine neden olmaktadır. Çoğu proteinler tüm lipit tabakaya geçer ve böylece transmembran proteini olurlar. **Bu proteinlerin bir grubu membran boyunca 700 Da kütlesinden daha küçük olan hidrofilik proteinlerin difüzyonuna izin veren por denen delik formları içeren porin proteinleri olarak bilinirler.** *Porin kanalları küçük hidrofilik antibiyotikler ve metabolitlerin geçişine izin vermektedir.* Dış membran aynı zamanda yapısal proteinler, bakteriyofaj için reseptör molekülleri ve diğer bileşikler içerir ve transport ve sekresyon sistemimin bir parçasını oluşturmaktadır.

Dış membran sitoplazmik membrana **adezyon bölgesinde** yapışmıştır **ve lipoprotein** vasıtasıyla peptidoglikana bağlanmıştır. Lipoprotein kovalent olarak peptidoglikan ile birleşmiştir ve dış membrana yerleşmiştir. Adezyon bölgesi yeni sentez edilmiş olan dış membran bileşenlerinin dış membrana taşınmasında membranöz bir yol sağlamaktadır.

Dış membran, LPS ve proteinler arasındaki hidrofobik ilişki ile birlikte LPS moleküllerde bulunan fosfatlar arasındaki iki değerli katyonların (Mg^{+2} ve Ca^{+2}) bağlantıları tarafından tutulmaktadır. Bu ilişki antibiyotikler (örn., polimiksin) veya Mg ve Ca iyonlarının uzaklaştırılması ile (etilendiamintetraasetikasit [EDTA] veya tetrasiklin) harap edilebilen katı, güçlü bir membran yapısı oluşturmaktadır. Dış membranın harabiyeti bakterinin gücünü azaltır ve büyük, hidrofobik moleküllerin geçirgenliğine izin verir. Hücrenin lizozim ile muamele edilerek dış membranın harap olması ozmotik ortama duyarlı protoplast benzeri **sferoplast** yapının oluşumuna neden olmaktadır.

Dış Yapılar

Bazı bakteriler (gram-pozitif veya gram-negatif) **kapsül** denilen protein veya hafif polisakkarit tabaka ile çevrilmiştir. Bazı vakalarda bu hafif yapışkandır ve yoğunluğu ve kalınlığı değişmektedir ve **slime tabaka** olarak adlandırılmaktadır. Kapsül ve slime tabaka aynı zamanda **glikokaliks** olarak isimlendirilmektedir. *Bacillus anthracis* bu kuralın dışında polipeptid kapsül içermektedir. Kapsülü mikroskop ile görmek zordur, fakat kapsülün alanı çini mürekkebi partiküllerinin dışında kalarak görünür hale gelebilmektedir.

Kapsül ve slime bakteri üremesi için gerekli değillerdir, fakat konakta bakterinin yaşaması için çok önemlidir. *Kapsül zayıf antijenik ve antifagositiktir ve ana virülans faktörüdür* (örn.,

Streptococcus pneumoniae için). Kapsül aynı zamanda deterjanlar gibi toksik hidrofobik moleküllere bariyer olarak etkili olabilmekte ve konak hücre yüzeyine veya diğer bakterilere **adherensi** düzenleyebilmektedir. *Streptococcus mutans* için dekstran ve levan kapsül bakterinin diş minesine yapışma ve bağlanmasında etkili olmaktadır. Kapsülü olmayan bakteriler konağın seçici baskısından uzakta laboratuvar koşullarındaki üreme ortamında ortaya çıkabilmekte ve daha az virülan olmaktadırlar. Bazı bakteriler (örn., *Pseudomonas aeruginosa*) bakteriyel bir topluluk oluşturduğu belirli durumlarda kendini antibiyotikler ve konak savunmasından koruyan bir polisakkarit **biyofilm** tabakası üretebilmektedir. Biyofilm tabakaya diğer bir örnek *Streptococcus mutans* tarafından üretilmiş olan diş plakları verilebilmektedir.

Flagellalar temel yapısı ve kancası ile bakteri membranlarına yerleşmiş olan helikal sarmal yapmış protein alt birimlerden (flagellin) meydana gelmiş iplik benzeri uzantılardır ve membranın gerilimi ile hareket etmektedirler. Bakteriler yüzeylerinde bir veya birden fazla flagella bulundururlar ve hücrenin farklı bölümlerine yerleşebilmektedirler. Flagella zehirden kaçmak ve besinlere ulaşmak için hücreye yüzme benzeri hareket **(kemotaksis)** yaptırarak hücrenin hareketini sağlamaktadır. Bakteri öne doğru yüzme hareketi ile besinlere ulaşır ve daha sonra yeni yönlerde takla atma hareketi yapar. Yüzme süreci kemoatraksiyon konsantrasyonuna bağlı olarak uzayabilmektedir. Flagellanın dönme yönleri bakterinin yüzme hareketimi yoksa takla atma hareketimi atacağını belirlemektedir. Flagellanın aynı zamanda antijenik özelliği de vardır bu izolatın belirteci olarak kullanılabilmektedir.

Fimbria (pili) (Latince saçak) protein alt biriminden **(pilin)** yapılmış, bakteri hücresinin dış kısmında saça benzer yapıdır. Fimbria yapısal olarak halka yapmadığı için ve çapının da daha küçük (15-20 nm'ye karşı 3-8 nm) olmasından dolayı morfolojik olarak flagelladan ayrılmaktadır. Genellikle birkaç yüz fimbria bakteri hücresinin tüm yüzeyini üzerinde peritriş (düzenli olarak) sıralanmışlardır. Fimbrialar 15-20 µm kadar uzunlukta veya çoğu zaman hücrenin boyu kadar olabilmektedirler.

Fimbria diğer hücrelere veya bakterilere yapışma işini organize etmektedir (alternatif isimleri adezin, lektin, evazin ve agrezindir). Yapışma faktörü olarak **(adezin)** fimbria *Neisseria gonorrhoeae*, *E.coli* ve diğer bakterilerin üriner sistem enfeksiyonları ve kolonizasyonu için önemli bir virülans faktörüdür. Fimbrianın uçları spesifik şekerlere bağlanan (örn., mannoz) proteinler (örn., lektinler) içermektedir. F pili (seks pili) diğer bakterilere bağlanır ve bakteriler arasında bakteri kromozomlarının büyük parçalarının taşınması için bir tünel oluşturur. Bu pili bir plazmid (F) tarafından kodlanmaktadır.

Bakteriyel İstisnalar

Mikobakteriler sülfolipit, wax D (şeker ve 15-20 mikolik asitli glikolipit), kord faktör (iki mikolik asit ve trehalozlu glikolipit) ve bir mikolik asitin ağ benzeri lipit örtüsü (büyük α-dallanmış β-hidroksi yağ asitleri) ile çevrilmesi ve iç içe geçmiş olan bir peptidoglikan (biraz farklı yapı) yapıdan oluşmaktadır. Bu bakteriler asit-dayanıklı (asit-fast) boyananlar olarak tanımlanmaktadırlar. Bu dış yapı bakterinin virülansı ve antifagositik özelliğinden sorumludur. *Corynebacterium* ve *Nocardia* organizmaları da mikolik asit lipitleri üretmektedir. Mikoplazmalar da peptidoglikan hücre duvarlarının bulunmaması ile istisnadır ve steroidler konak ile mikoplazma membranının ilişkisini sağlamaktadır.

Bakteri Hücre Duvarın Ana Bileşenlerinin Biyosentezi ve Yapısı

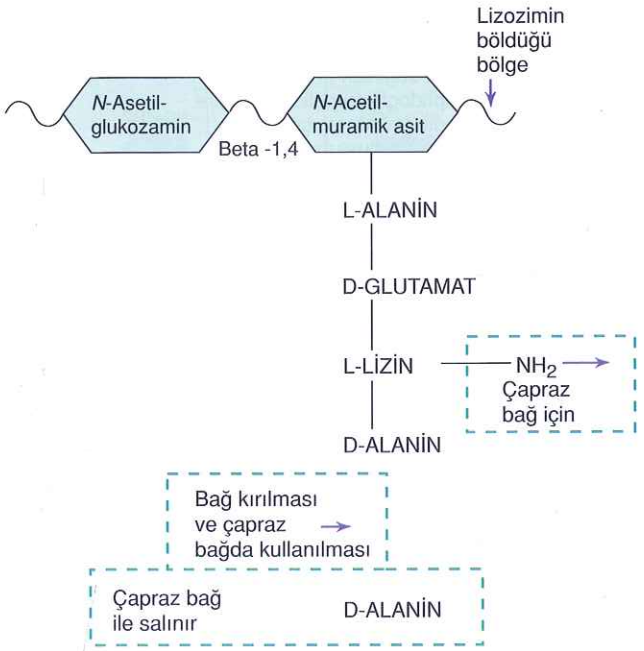
Hücre duvar bileşenleri polimer ve subünitlerden yapılmış büyük bir yapıdır. Bu yapı kendi sentezini de olanak sağlamaktadır. Astronotların bir uzay istasyonu inşa etmeleri gibi bakteriler de hücre duvar yapılarını bir araya getirme problemleri ile yüz yüzedirler. Uygun olmayan bir ortamda peptidoglikan, LPS, teikoik asit ve kapsül sentezi bakteri hücresinin dışında ve sitoplazmanın enerji kaynağı ve sentetik mekanizma gerektirmeden oluşmaktadır. Hem uzay istasyonu hem de bakteriler için, final yapının subünitleri ve önceden hazırlanmış parçalar fabrika benzeri bir yapıda hücre içinde toplanırlar, bir taşıyıcıya benzer yapı ile birbirine benzeyen yapılar bağlanır, yüzeye getirilirler ve önceden var olan yapıya katılırlar. Bakteriler için taşıma bandı şeklindeki yapı **baktoprenol (unde-kaprenol [C_{55} izoprenoid])** olarak adlandırılan büyük bir hidrofobik fosfolipittir. Önceden hazırlanmış olan yapıların yüksek enerji bağları ile (örn., fosfatlar) aktive edilmeleri veya diğer anlamı ile hücrenin dışında oluşan bağlanma reaksiyonu güçlerinin olası gerekmektedir. Gram-negatif bakterilerin dış membran bileşenleri yapışma bölgeleri boyunca taşınmaktadırlar.

Peptidoglikan (Mukopeptid, Murein)

Peptidoglikan peptidler ile çapraz bağlar yapmış halat benzeri doğrusal polisakkarit zincirleri tarafından yapılmış katı ağ şeklinde bir yapıdır. Polisakkarit tekrar eden ***N*-asetilglukozamin (GlcNAc, NAG, G)** ve ***N*-asetilmuramik asitin (MurNAc, NAM, M)** (Şekil 2-5, Şekil 2-6) tekrarlayan disakkaritlerinden oluşmuştur.

Bir tetrapeptid MurNAc'a bağlanmıştır. Bu peptid farklıdır, çünkü hem D hem de L amino asitleri (D aminoasit normalde doğada kullanılmamaktadır) içerir ve ribozomlardan ziyade enzimatik olarak üretilmektedir. MurNAc'a bağlanmış olan ilk iki aminoasit farklı organizmalar için değişik olabilmektedir.

Üçüncü pozisyondaki diamino asitler peptidoglikan zincirinin çapraz bağları için temeldir. Diamino amino asitlere lizin, diaminopimelik asit ve diaminobütirik asit örnek olarak verilebilir. Peptid çapraz bağları diamino amino asit serbest amini ve diğer zincirin dördüncü pozisyonundaki D-alanin arsında oluşmaktadır. *S. aureus* ve diğer gram-pozitif bakteriler çapraz bağları uzatmak için aminoasitler arasında bir aminoasit köprüsü (örn., $glisin_5$ peptid) kullanır. Peptidlerin bu öncü formları çapraz bağlanma esnasında salınan fazladan bir D-alanine sahiptir.



Şekil 2–6. Peptidoglikan prekürsörleri. Peptidoglikan MurNAc'a bağlanmış bir peptapeptid içeren önden oluşturulmuş ürünlerden yapılmıştır. Peptapeptid bir terminal D-alanin-D-alanin ünit içermektedir. Bu dipeptid peptidoglikan çapraz bağları için gereklidir ve vankomisin ve β-laktam antibiyotiklerin aktiviteleri için temeldir.

Gram-pozitif bakterilerdeki peptidoglikan çok katlı formdadır ve sıklıkla katı ve güçlü bir hücre duvarı sağlayan çapraz bağlar yapmış üç tabakadan oluşmaktadır. Bunun aksine gram-negatif hücre duvarındaki peptidoglikan yalnızca ince bir tabakadan oluşmaktadır. Peptidoglikan ağdaki çapraz bağların sayısı ve uzunluğu yapının rijiditesini sağlamaktadır. Şekil 2-6'da lizozimin peptidoglikanın glikanını böldüğü yer görülmektedir.

Peptidoglikan Sentezi

Peptidoglikan sentezi beş basamakta oluşmaktadır (Şekil 2-7). Birincisi hücre içinde glukozamin enzimatik olarak MurNAc'a çevrilmekte ve daha sonra uridin difosfat-N-asetilmuramik asit (UDP-MurNAc) üretmek için uridin trifosfat (UTP) ile enerjik olarak aktive edilmektedir. İkinci aşmada UDP-MurMAc-pentapeptid prokürsörleri enzimatik adımlar ile birleşmektedirler.

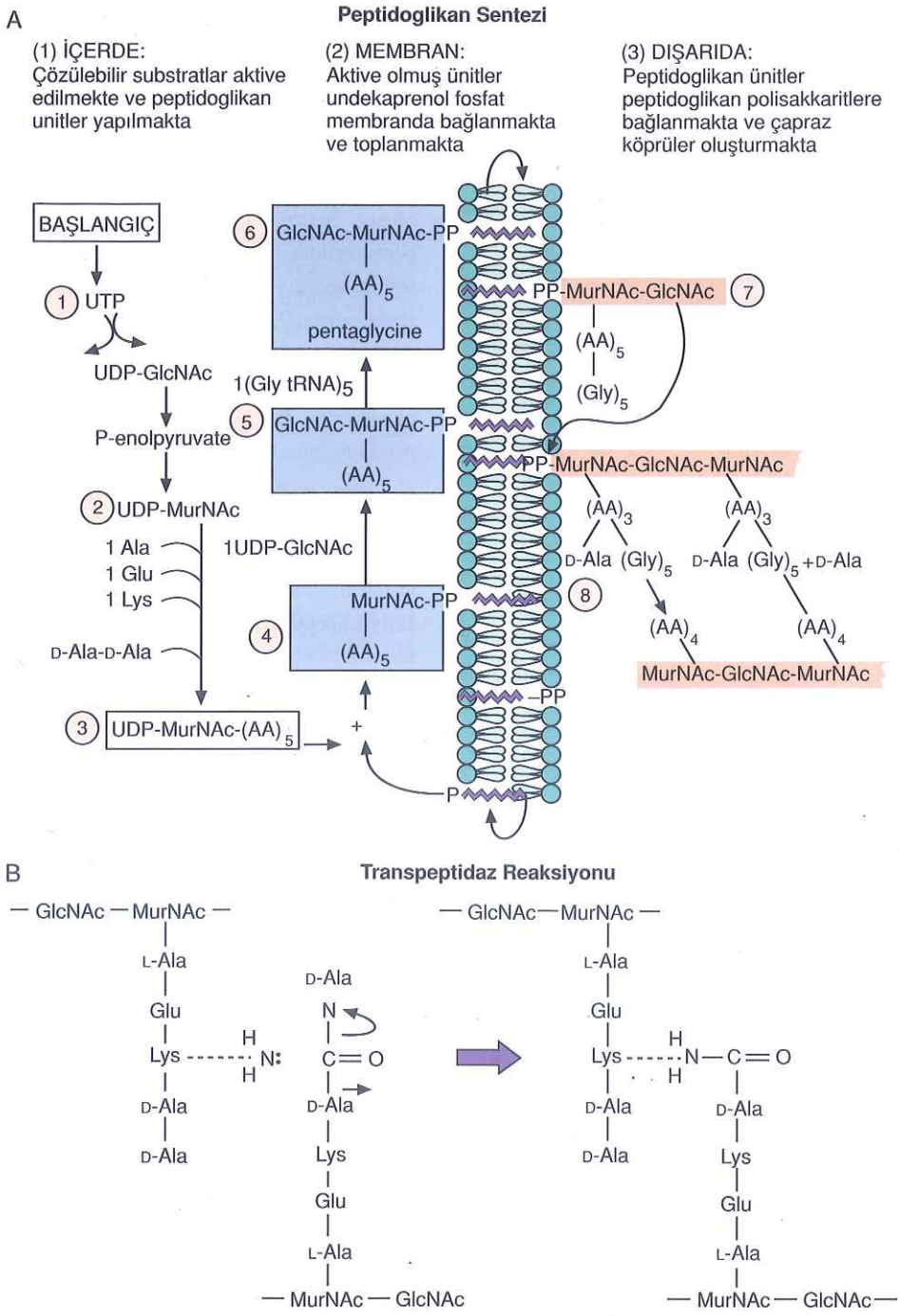
Üçüncü aşamada, UDP-MurNAc pentapeptidi uridin monofosfat (UMP) salınması ve bir pirofosfat bağı ile sitoplazmik membranda **baktoprenole** "taşıyıcı bölge" bağlanmaktadır. GlcNAc peptidoglikan bloğunu oluşturan disakkariti yapmak için ilave edilir. Bazı bakteriler (örn., *S. aureus*) çapraz bağları uzatmak için peptapeptid zincirinin üçüncü pozisyonundaki diamino amino asite bir peptaglisin veya diğer bir zincir eklemektedir. Dördüncü aşamada, baktoprenol molekülü hücre dışında peptid prekürsörü olan disakkarit ile yer değiştirir. GlcNAc-MurNAc disakkarit daha sonra kendi içinde ve transglikozidaz olarak isimlendirilen enzim reaksiyonunun etkisi ile oluşan enerji olan baktoprenol arasındaki pirofosfat linki ile bir peptidoglikan zincire bağlanır. Pirofosfobaktoprenol tekrar baktoprenole çevrilir ve siklusa tekrar katılır. Basitrasin bu tekrar katılma olayını engellemektedir. Beşinci aşama hücre dışında fakat membran yüzeyinin yanında oluşur. Sonraki glikan zincirinden oluşmuş peptid zincirleri pentapeptidin (örn., lizin) üçüncü pozisyonundaki amino asidin serbest amini veya yapışmış pentaglisin zincirinin N-terminali ile prokürsörün D-alanin uçundan salınan diğer peptid zincirlerinin dördüncü pozisyonundaki D-alanin arasındaki peptid bağı değişimi (transpeptidazyon) ile birbirileri arasında çapraz bağlar oluştururlar. Bu aşama ilave enerji gerektirmemektedir çünkü peptid bağları değiştirilebilmektedirler.

Çapraz bağlantı reaksiyonu membrana bağlı **transpeptidazlar** ile katalize edilmektedir. İlişkili enzimler DD-**karboksipeptidazlar**, çapraz bağların uzamasını sınırlama için reaksiyona girmeyen D-alanin uçlarını ortamdan uzaklaştırmaktadırlar. Transpeptidaz ve karboksipeptidazlar penisilin ve diğer β-laktam antibiyotiklerin hedefi oldukları için **penisilin bağlayan penisilinler (PBP)** olarak da isimlendirilmektedirler. Penisilin ve ilişkili **β-laktam** antibiyotikler bu enzimlere bağlandıkları zaman D-ALA-D-ALA substratına uygunluk göstermektedirler. **Vankomisin** bu reaksiyonu engellemek için D-ALA-D-ALA yapısına bağlanmaktadır. Farklı PBP'ler hücre bölümlerini için bir duvar oluşturan ve peptidoglikan ağın bükülmesini (hücre şekli) sağlayan peptidoglikanın uzamasında kullanılmaktadır. Peptidoglikanın uzaması ve çapraz bağlar hücre çoğalması ve bölümlerinin oluşması için gereklidir.

Peptidoglikan devamlı olarak sentez edilir ve yıkılır. Lizozim gibi **otolizinler** bakteri şeklinin belirlenmesinde önemlidir. Peptidoglikan çapraz bağlarının veya sentezinin inhibisyonu otolizinleri durdurmaz ve otolizin aktivasyonu peptidoglikan ağını zayıflatır ve bu da hücre erimesi ve ölümü ile sonuçlanır. Yeni peptidoglikan sentezi beslenme yetersizliği esnasında oluşmaz, peptidoglikan yapısında zayıflık ortaya çıkar ve Gram boyanma özeliğini kaybeder. Peptidoglikanın biyosentezinin anlaşılması tıp bilimi açısından esastır. Bu reaksiyonlar bakteri hücresi için özeldir ve hatta konak (insan) hücresi tarafından çok az bir şekilde inhibe edilebilir veya zıt bir etki oluşturulabilir. Yukarıda da bahsedildiği gibi antibakteriyellerin birçoğu bu steplere etkili olabilmektedir.

Teikoik Asit

Teikoik ve **lipoteikoik** asit fosfat ile bağlanmış kimyasal olarak modifiye riboz veya gliserol polimerleridir (Şekil 2-8). Şeker, kolin veya D-alanin antijenik belirteçler sağlayan gliserol veya ribozun hidroksiline bağlanabilir. Bunlar antikorlar tarafından ayırt edilebilir ve bakterilerin serotipleri tespit edilebilir. Lipoteikoik asit yağ asitine sahiptir ve membrana tutunmuştur.

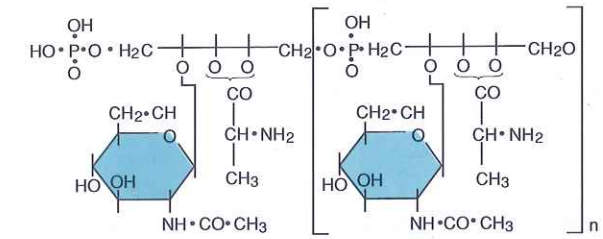


Şekil 2–7. Peptidoglikan sentezi. **A,** Peptidoglikan sentezi üç aşamadan oluşmaktadır: (1) Peptidoglikan hücre içine taşınması ve toplanması aktive edilmiş ve düzenlenmiş önceden imal edilmiş ünitlerden sentez edilmektedir. (2) Membrandaki ünitler undecaprenol fosfat taşıyıcı şeritte toplanırlar ve imalat tamamlanır. (3) Ünit polisakkarit zincirin bağlandığı yerde hücre dışına yer değiştirir ve peptid imalatını bitirmek için çapraz bağlar yapar. *S. aureus* çapraz bağlarında bir pentaglisin köprüsü kullanır. Bu tür ürünler bir uzay istasyonu oluşumu ile karşılaştırılabilir. **B,** Çapraz bağ oluşum reaksiyonu bir transpeptidasyondur. *E. coli* D-alanin ve D-lizin arasında doğrudan çapraz bağ kullanır. Bir peptid bağı (hücre içinde oluşturulmuş) D-alanin salınımı ile diğerine (hücre dışında) dönüşür. Reaksiyonu katalize eden enzimler D-*alanin, D-alanin transpeptidaz-karboksipeptidaz* olarak isimlendirilmektedir. Bu enzimler β-laktam antibiyotiklerin hedefleridirler ve penisilin bağlayan proteinler olarak isimlendirilmektedirler. *(© American Society of Clinical Pathologists'den izin alınarak basılmıştır.)*

Teikoik asit peptidoglikana benzeri bir şekilde baktoprenol kullanarak yapılmış bloklardan sentez edilir. Teikoik asit ve bazı proteinler (örn., *S. aureus*'taki Protein A) hücrelerden salınır ve peptidoglikan peptidin N-uçuna enzimatik olarak yapışır.

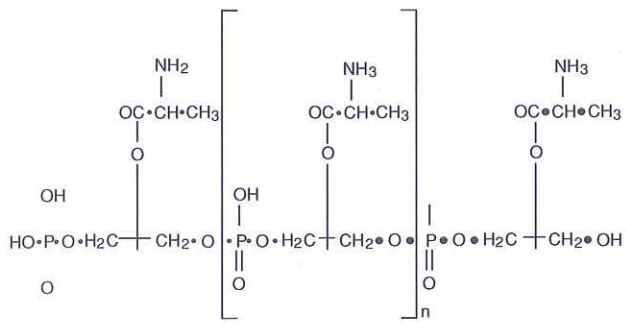
Lipopolisakkarit

LPS (endodoksin) *üç yapısal bölümden oluşur: Lipit A, kor polisakkarit (ham kor) ve O antijeninden oluşmaktadır* (Şekil 2-9). Lipit A LPS'in ana bileşenidir ve bakteri yaşamı için esastır. Lipit



A

Ribitol-Teikoik Asit
(*Staphylococcus*)



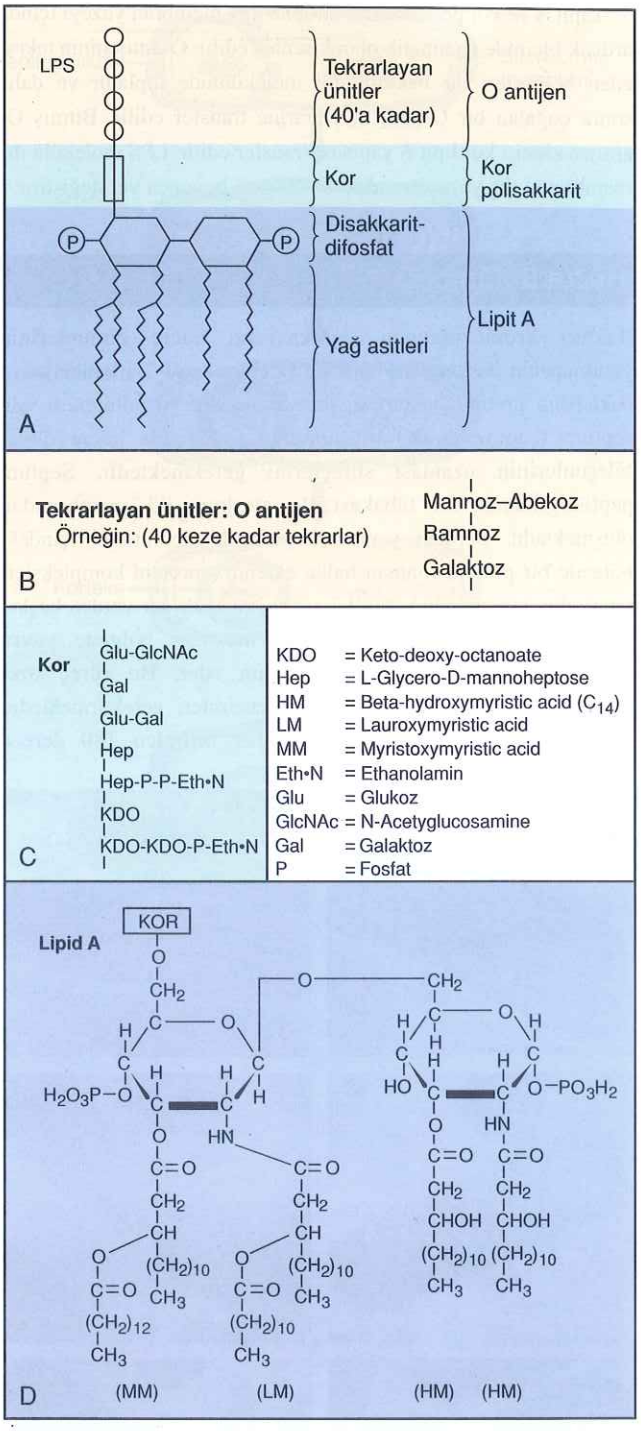
B

Gliserol Teikoik Asit
(*Lactobacillus*)

Şekil 2–8. Teikoik asit. Teikoik asit ribitol (A) veya gliserol fosfatın (B) kimyasal olarak modifiye edilmiş bir polimeridir. Modifikasyonun doğası (örn., şekerler, aminoasitler) bakterinin serotipini belirleyebilir. Lipoteikoik asit yağ asitlerine kovalent olarak bağlanmış biçimde sitoplazmik membranda bulunmaktadır.

A LPS'in endodoksin aktivitesinden sorumludur. Lipit A her bir dış membran yapısında yağ asiti bağlanması ile bir fosforillenmiş glukozamin disakkarit omurgaya sahiptir. Fosfatlar LPS'e kümelenmek için bağlanırlar. Bir karbonhidrat zincir her bir disakkarit omurgaya bağlanır ve bakteriden uzaklaşarak uzar. Kor polisakkarit 9-12 şekerlerden polisakarit dallanmaları yapar. Kor bölgesinin çoğu LPS yapısı ve bakteri yaşamı için esastır. Kor bölgesi seyrek bir şeker olan 2-keto-3-deoksi-oktanoat (KDO) içerir ve fosforillenmiştir. İki değerli katyonlar lipopolisakkarit fosfatları ile bağlanmıştır ve kor dış membranını güçlendirmiştir. O antijeni kor polisakkarite bağlanmıştır ve bakteriden uzaklaşarak uzama göstermektedir. Her birimde 5-7 şeker 50-100 tekrar eden sakkarit birimleri içeren uzun lineer bir polisakkarittir. *Neisseria* türlerinde bulunan lipooligosakkarit, lipopolisakkaritin O-antijen olmayan bölümüdür ve bakteriden kolaylıkla yayılabilmektedir. Daha kısa olan O antijeni *Neisseria*'yı konağın kompleman kontrol sistemine karşı daha duyarlı hale getirmektedir.

LPS yapı bakterilerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Lipit A'nın temel yapısı birbiri ile ilişkili bakteriler arsında benzerlik göstermekte ve tüm gram-negatif *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde benzerlik göstermektedir. Kor bölgesi bakterinin bir türü için benzerdir. O antijen bakteri türlerini serotiplerine (suş) ayırmada kullanılabilmektedir. Örneğin O157/H7 serotip hemolitik üremik sendrom yapan *E. coli* suşu olarak tanımlanmaktadır.

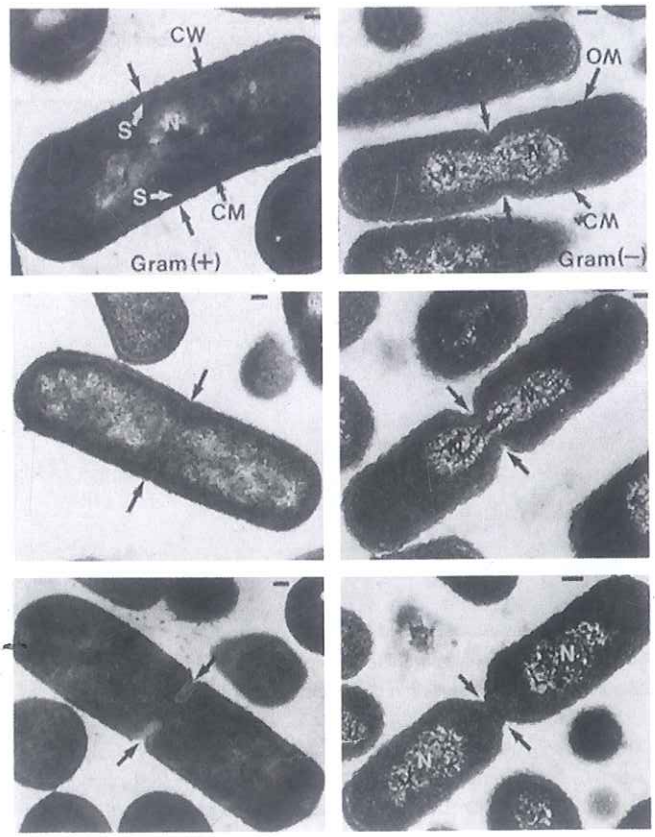


Şekil 2–9. Gram-negatif hücre zarı lipopolisakkariti. A, Polimer segmentinin ana bileşenlerinin düzenlenmesi görülüyor. Her bir liposakkarit molekül bir Lipit A ve bir polisakarit kor ünite sahiptir, fakat O antijeninin çoğu tekrarları yoktur. B, *Salmonella typhimurium* Lipit A yapısı. C, Polisakkarit kor. D, Tipik O-antijen tekrar üniti (*S. typhimurium*). (*Boks GF, Butel JS, Ornston LN: Jawetz, Melnick and Aldenberg's Medical Microbiology, 19th ed. Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1991; kitabından tekrar çizilmiştir.*)

Lipit A ve kor polisakkariti sitoplazmik membran yüzeyi içinde ardışık biçimde enzimatik olarak sentez edilir. O-antijeninin tekrar eden bölümleri bir baktoprenol molekülünde toplanır ve daha sonra çoğalan bir O-antijeni zincirine transfer edilir. Bitmiş O-antijen zinciri kor lipit A yapısına transfer edilir. LPS molekülü dış membranın dış yüzeyine adezyon bölgesi boyunca yer değiştirir.

Hücre Bölünmesi

Bakteri kromozomunun replikasyonu hücre bölümlerinin yapılmasının başlangıcını tetiklemektedir (Şekil 2-10). İki yavru bakterinin üretimi bakterinin iki yavru hücreye bölünmesi için septum (çapraz duvar) oluşumunun sonucunda hücre duvar bileşenlerinin uzaması süreçlerini gerekmektedir. Septum peptidoglikanın iki tabakası ile ayrılmış iki membrandan oluşmaktadır. Septum yapısı sitoplazmik membranın içindeki bölgede bir protein filaman halka eklenmiş protein kompleksleri tarafından tanımlanmış olan hücrenin ortasında bir yerden başlar. Septum oluşumu hücrenin merkezine ters bölgede yavru hücrelerin ayrıldığı bölgeden devam eder. Bu süreç özel transpeptidazlar (PBP'ler) ve diğer enzimleri gerektirmektedir. Streptokoklar için üreme bölgesi her birinden 180 derece mesafede oluşur ve bu da bakterinin lineer zincir oluşturmasına olanak verir. Tersine stafilokoklarda üreme zonu 90 derecedir. Septumun tam olmayan ayrılmalarında bakteriler birbirleri ile ilişkide kalırlar ve zincirler (örn., streptokoklar) ve kümeler (örn., stafilokoklar) yaparlar.



Şekil 2–10. Gram-pozitif hücre bölümleri (*Bacillus subtilis*) *(solda)* ve gram-negatif hücre bölümleri (*Escherichia coli*) *(sağda)* elektron mikroskop görüntüsü. Yukarıdan aşağıya hücre bölümlerinin gelişimi. CM, sitoplazmik membran; CW, hücre duvarı; N, nükleoid; OM, dış membran; S, septum. Bar=0.2 µm. *(Slots J, Taubman MA: Oral Biology and Immunology. St Louis, Mosby, 1992'den alınmıştır.)*

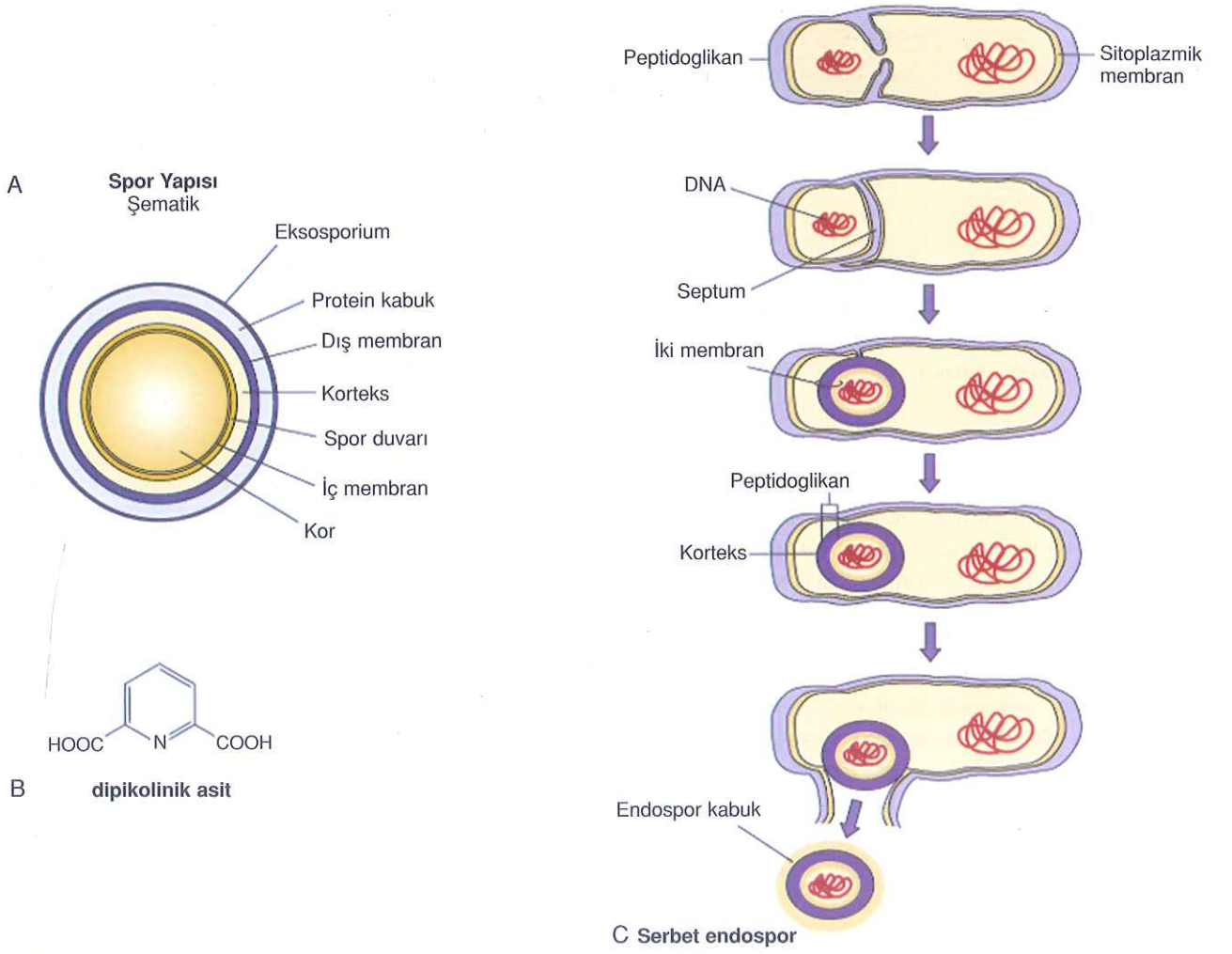
Sporlar

Bacillus genusu (örn., *Bacillus anthracis*) ve *Clostridium* (örn., *Clostridium tetani* veya *botulinum*) (toprak bakterisi) gibi bazı gram-pozitif bakteriler spor formları oluştururken, gram-negatif bakteriler spor formunu asla yapmazlar. Besin gereksinimlerinin azalması gibi ağır ortam şartlarında vejetatif dönemden hareketsiz, uyuşuk döneme veya spora dönüşebilirler. Hücrede bulunan sporun yerleşimi bakterinin bir özelliğidir ve bakterilerin tanımlanmasına yardımcı olmaktadır.

Spor, koruyucu çok tabakalı kabuğu olan dehidrate bir yapıdır ve "durdurulmuş hareket" oluşumu için bakteriye olanak sağlamaktadır (Şekil 2-11). Oluşan spor yapısı kromozomun tam kopyasını, esas protein ve ribozomun minimum konsantrasyonunu ve kalsiyum bağlı dipikolinik asitin yüksek konsantrasyonunu içermektedir. Spor yapısı bir iç membran, iki peptidoglikan tabaka ve dışta keratin benzeri bir kabuk içermektedir. Spor mikroskopta ışık kırıcı (beyaz) olarak görünür. Sporun görevi yoğun ısı, radyasyon, çoğu enzim etkileri ve kimyasal ajanlardan genomik DNA'yı korumaktadır. Hatta bakteriyel sporlar çevresel faktörlere o kadar dirençlidirler ki canlı spor olarak yüzyıllarca ortamda kalabilmektedirler. Sporları standart dezenfeksiyon yöntemleri kullanarak dekontamine etmek oldukça güçtür.

Üreme ortamından spesifik besinlerin (örn., alanin) azalması spor oluşumuna neden olan genetik olayların (ayrımını karşılaştıran) bir kademesini tetiklemektedir. Spor mRNA'sı transkripte olur ve sonra diğer mRNA görev dışı kalır. Dipikolinik asit üretilir ve sıklıkla antibiyotik ve toksinler atılır. Kromozomun kopyalanmasından sonra sitoplazmik membran, peptidoglikan ve septum membranı tarafından DNA'nın bir kopyası ve sitoplazmik içerikler (kor) çevrilir. Membranın iki tabakası ve peptidoglikandaki bu DNA paketi hücreyi genellikle ikiye böler. Bunların iki tabakası bir membran (sitoplazmik membran olarak kullanılmaktadır) ile sarılmış sıkı çapraz bağlar yapmış peptidoglikanın bir ince iç tabakasından oluşmuş korteks tarafından çevrilmiştir ve dış peptidoglikan tabakasını kaybetmiştir. Bu korteks tabakası sporu koruyan keratin benzeri bir tabaka ile örtülmüştür. Bu sürenin tamamlanması 6-8 saat sürmektedir.

Sporun vejetatif aşamaya geçmesi mekanik stres ile dış katmanın bozulması, pH, ısı ve diğer stres faktörlerinin uyarması ile olmaktadır ve su ve tetiği çeken besinleri (örn., alanin) gerektirmektedir. Bu süreç yaklaşık 90 dakikayı almaktadır. Bu süreç başlamasından sonra spor su alacak, şişecek, kabuğundan



Şekil 2–11. A, Spor yapısı. B, Dengeli içerikli ve kalsiyum bağlı sporda yüksek dipikolinik asit konsantrasyonu. C, Sporogenesis, endospor oluşum süreci.

çıkacak ve orijinal vejetatif hücreye benzer yeni bir vejetatif hücre üretecek ve böylece tüm aşamaları tamamlayacaktır. Bu aşama başladığı zaman sporun kabuğu ortama uyum sağlar, zayıflar, savunmasız hale gelir ve diğer bakteriler tarafından inaktive edilebilir.

Sorular

1. ~~Ö~~karyot ve prokaryotlar arasındaki farkların her biri bakteriyel enfeksiyon ve tedavisini nasıl etkiler (Tablo 2-1'de görülebilir)?
2. Gram-negatif ve gram-pozitif hücre duvarı arsındaki farklar hücrelerin klinik davranışları, tespiti ve tedavisini nasıl etkiler?
3. Bakteriyi immün sistemden koruyan hücre duvarı bileşenlerini listeleyiniz. Bunlardan insan konakta toksik cevabı sağlayan virülansa katkı sağlayanları listeleyiniz.
4. Ne zaman bakteriyi öldürme aşaması olan peptidoglikan sentezi inhibe olur?
5. Neden sporlar çevresel etkilere karşı daha dirençlidirler.
6. Laboratuvarlar gram-pozitif ve gram-negatif bakteri karışımından gram-pozitif bakteriyi ayırmak ister. Aşağıdaki hangi yöntemler bunun için daha uygun ve niçin ve niçin değil?
   a. Etilendiaminetetraasetik asit ile muamele (bir iki değerli şelat).
   b. Hafif deterjan ile muamele.
   c. Lizozim ile muamele.
   d. Transpeptidaz ile muamele.
   e. Ampisilin ile muamele (bir hidrofilik β-laktam antibiyotik).

Kaynakça

Bower S, Rosenthal KS: Bacterial cell walls: The armor, artillery and Achilles heel. Infect Dis Clin Practice 14:309-317, 2006.

Daniel RA, Errington J: Control of cell morphogenesis in bacteria: Two distinct ways to make a rod-shaped cell. Cell 113:767-776, 2003.

Lutkenhaus J: The regulation of bacterial cell division: A time and place for it. Curr Opin Microbiol 1:210-215, 1998.

Meroueh SO, et al: Three-dimensional structure of the bacterial cell wall peptidoglycan. Proc Natl Acad Sci USA 103(12):4404-4409, 2006.

Nanninga N: Morphogenesis of Escherichia coli. Microbiol Mol Biol Rev 62:110-129, 1998.

Talaro K: Foundations in Microbiology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

Willey J, Sherwood L, Woolverton C: Prescott/Harley/Klein's Microbiology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.

3

Bakteri Metabolizması ve Genetiği

Çeviren: Zeynep Ceren Karahan

Bakteri Metabolizması

Metabolik Gereksinimler

Bakterilerin çoğalabilmesi için, bir enerji kaynağı ile proteinlerini, yapı taşlarını ve hücreyi şekillendirip güç veren membran yapılarını oluşturmalarını sağlayacak hammaddelerin varlığına ihtiyaçları vardır. Bakteriler, hücrenin yapı taşları olarak kullandıkları aminoasitleri, karbonhidratları ve lipitleri sentezlemek veya dışarıdan temin etmek zorundadır.

Üreme için ortamda, en azından karbon ve azot kaynağı, enerji kaynağı, su ve çeşitli iyonların bulunması gerekir. Esansiyel elementler içerisinde protein, lipit ve nükleik asitlerin komponentleri (C, O, H, N, S, P), önemli iyonlar (K, Na, Mg, Ca, Cl) ve enzimlerin komponentleri (Fe, Zn, Mn, Mo, Se, Co, Cu, Ni) bulunur. **Demir** o kadar önemlidir ki, birçok bakteri demirin seyreltik olarak bulunduğu solüsyonlardan demiri yoğunlaştırabilmek için özel proteinler (sideroforlar) üretir. Vücudumuzda da korunma amacıyla demirin elde edilebilirliğini azaltmak için demire el konur.

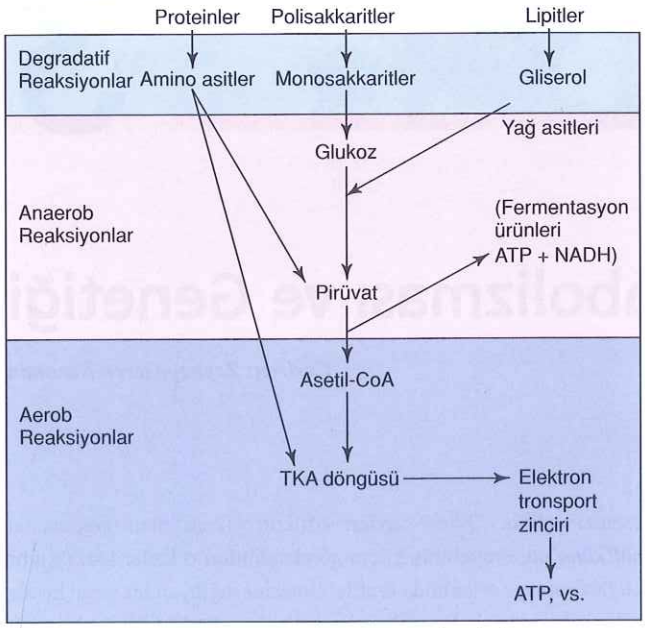
İnsan konaklar için esansiyel olan oksijen (O_2 gazı), birçok bakteri için aslında bir zehirdir. Gazlı gangren etkeni olan *Clostridium perfringens* gibi bazı organizmalar, oksijen varlığında üreyemezler. Bu tip bakterilere **zorunlu anaerob** denir. Tüberküloza neden olan *Mycobacterium tuberculosis* gibi diğer organizmalar ise metabolizmaları ve üremeleri için moleküler oksijen varlığına ihtiyaç duyarlar ve bu nedenle **zorunlu aerob** olarak tanımlanırlar. Bununla birlikte birçok bakteri oksijen bulunsa da bulunmasa da üreyebilir. Bu bakterilere **fakültatif anaerob** denir. Aerob bakteriler, aerobik metabolizmanın toksik yan ürünleri olan hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerini detoksifiye eden süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri üretir.

Büyüme gereksinimleri ve metabolik yan ürünler, farklı bakterilerin sınıflandırılmasında güvenle kullanılabilir. Belli *Escherichia coli* türleri (bağırsak florasının bir üyesidir) gibi bazı bakteriler, gelişme ve çoğalmaları için gerekli olan tüm aminoasitleri, nükleotidleri, lipitleri ve karbonhidratları sentezleyebilir. Diğer yandan sifilizin etkeni olan *Treponema pallidum*'un, üreyebilmek için gereksinimleri o kadar karmaşıktır ki, laboratuvar ortamında üretilebilmesini sağlayan bir vasat henüz geliştirilememiştir. Enerjilerini sağlamak ve karbon (CO_2) kaynağı olarak kullanmak için tamamen inorganik kimyasalların varlığına ihtiyaç duyan bakteriler ototrof (litotrof) olarak tanımlanırken, organik karbon kaynağına ihtiyaç duyan birçok bakteri ve hayvan hücreleri heterotrof (organotrof) olarak bilinir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları bakterileri, özgül karbon kaynaklarının (örn, laktoz) varlığında üreme yetenekleri ve metabolizmaları esnasında oluşan son ürünler (örn, etanol, laktik asit, süksinik asit) ile birbirinden ayırır.

Metabolizma, Enerji ve Biyosentez

Bütün hücreler yaşamlarını sürdürebilmek için devamlı bir enerji kaynağına ihtiyaç duyar. Adenozin trifosfat (ATP) formundaki bu enerji, çeşitli organik maddelerin (karbonhidratlar, lipitler ve proteinler) kontrollü yıkımından elde edilir. Substratların yıkılarak kullanılabilir enerji formuna dönüştürülmesini sağlayan bu işlemlere **katabolizma** denir. Bu şekilde üretilen enerji daha sonra hücre bileşenlerinin (hücre duvarı, proteinler, yağ asitleri ve nükleik asitler) sentezlenmesinde kullanılır. Bu sentez işlemine **anabolizma** adı verilir. Birbiri ile ilişkili ve birbirine sıkı sıkıya bağlı olan bu iki proses birlikte **intermediyer metabolizma** olarak adlandırılır.

Metabolik işlemler genellikle, büyük makromoleküllerin hücre dışında özgül enzimlerle hidrolizi ile başlar (Şekil 3–1). Oluşan daha küçük moleküller (örn, monosakkaritler, kısa peptitler ve yağ asitleri), metabolite özgül aktif ve pasif transport mekanizmaları ile hücre membranından sitoplazmaya taşınır. Bu mekanizmalar, ortamdaki metabolitleri yoğunlaştırabilmek için, özelleşmiş taşıyıcı proteinleri veya membran transport proteinlerini kullanabilir. Metabolitler bir veya birkaç yolak üzerinden ortak bir ara ürün olan **pirüvik aside** dönüştürülür. Pirüvik asitten karbonlar ya enerji üretimine yönlendirilir veya yeni karbonhidratların, aminoasitlerin, lipitlerin ve nükleik asitlerin sentezinde kullanılır.



Şekil 3–1. Proteinler, polisakkaritler ve lipitlerin katabolizması sonucunda, pirüvat ve trikarboksilik asit (TKA) döngüsünün ara ürünleri oluşurken, adenozin trifosfat (ATP) veya indirgenmiş nikotinamid-adenin dinükleotid (NADH) formlarında enerji oluşturulur.

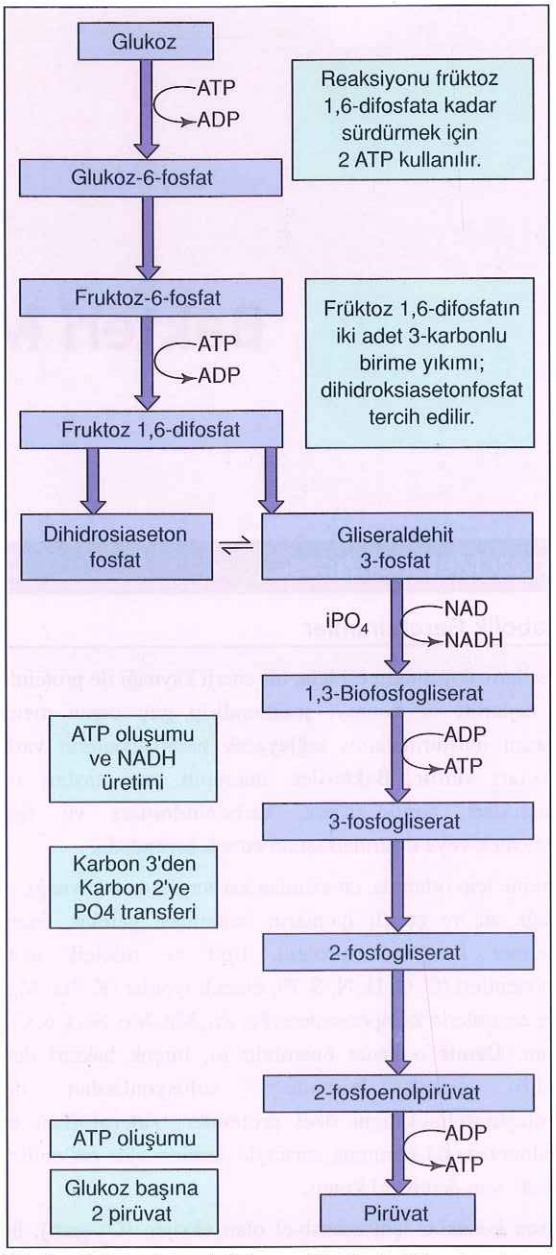
Glukoz Metabolizması

Sadeleştirmek amacıyla bu bölümde, enerji veya diğer yararlı metabolitleri üretmek için glukozun metabolize edildiği yolaklara bir göz atılacaktır. Molekülün tüm enerjisinin ısı (yanmada olduğu gibi) olarak salınması yerine, enerjinin kullanılabilir formda tutulabilmesini sağlamak için bakteriler glukozu farklı basamaklarla yıkar. Etkinliklerine göre (azdan çoğa) sıralanacak olursa, bakteriler; fermentasyon, anaerobik solunum (her ikisi de oksijensiz ortamda gerçekleşir) veya aerobik solunum yolları ile enerji üretir. Aerobik solunum ile glukozun altı karbonu tamamen CO_2, H_2O ve enerjiye dönüştürülür. Buna karşılık fermentasyonun son ürünleri iki- veya üç-karbonlu bileşiklerdir. Metabolizmanın daha geniş bir tartışması için lütfen biyokimya üzerine yazılmış bir ders kitabına bakınız.

Embden-Meyerhof-Parnas Yolağı

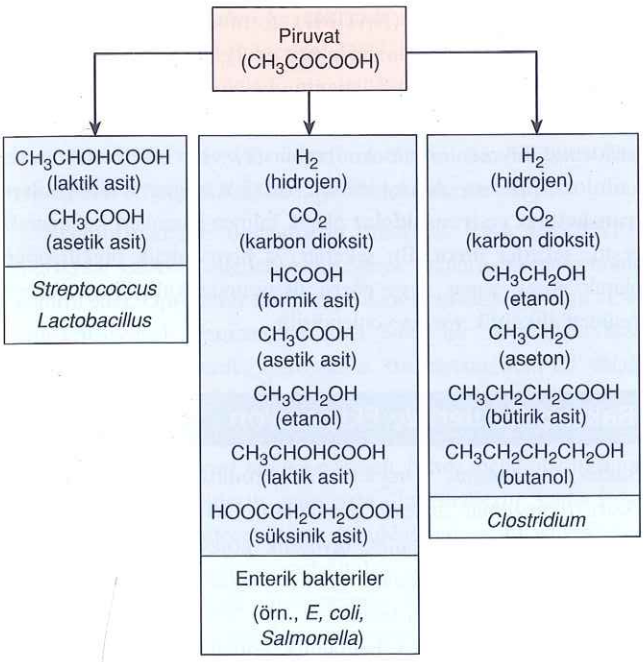
Bakteriler glukoz katabolizmasında üç ana metabolik yol kullanır. Bunlar içerisinde en sık kullanılanı, glukozun pirüvata dönüştürüldüğü **glikolitik,** veya Embden-Meyerhof-Parnas (EMP), yolağıdır (Şekil 3–2). Hem **aerobik,** hem de **anaerobik** şartlarda gerçekleşebilen bu reaksiyonlar glukozun, glukoz–6-fosfat oluşturmak üzere aktivasyonu ile başlar. Bu reaksiyon ile birlikte, früktoz–6-fosfatın früktoz–1,6-difosfata dönüştürüldüğü yolağın üçüncü reaksiyonu, bir mol glukoz için bir mol ATP kullanır ve hücresel enerji depolarının oluşumu için yapılan ilk yatırımın göstergesidir.

Glikoliz esnasında iki ayrı formda enerji oluşturulur; kimyasal ve elektrokimyasal. İlkinde, yolakta oluşan ara ürünlerden birinin

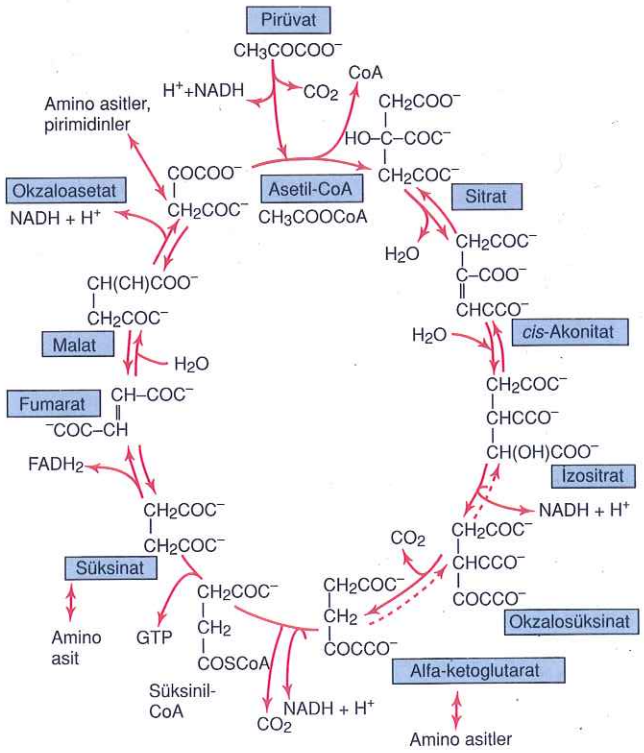


Şekil 3–2. Embden-Meyerhof-Parnas (AMP) glikolitik yolu, glukozun pirüvata dönüştürülmesini sağlar. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; iPO4, inorganik fosfat; NAD, nikotinamid adenin dinükleotid; NADH, indirgenmiş NAD formu.

yüksek-enerjili fosfat grubu, uygun bir enzimin (bir **kinaz**) etkinliğinde, adenozin difosfattan (ADP) **ATP** oluşturulmasında kullanılır. Bu tip reaksiyon, **substrat düzeyinde fosforilasyon** olarak adlandırılır ve glikolitik yolakta iki ayrı noktada (3-fosfogliserol fosfatın 3-fosfogliserata ve 2-fosfoenolpirüvik asidin pirüvata dönüştürülmesi) gerçekleşir. Bu şekilde, bir mol glukoz için dört ATP molekülü üretilir, ancak glukozun iki molekül pirüvik aside dönüştürüldüğü ilk glikolitik basamaklarda 2 ATP molekülü harcandığından net olarak 2 ATP molekülü üretilmiş



Şekil 3–3. Farklı mikroorganizmaların pirüvat fermentasyonu sonucunda farklı son ürünler oluşur. Bu son ürünleri kullanarak, mikrobiyoloji laboratuvarında farklı bakteriler birbirlerinden ayrılır.



Şekil 3–4. Trikarboksilik asit döngüsü, amfibolik bir döngü olup, aerob şartlarda gerçekleşir. Amino asitlerin ve nükleotidlerin sentezinde kullanılacak öncüler de gösterilmiştir. CoA, koenzim A; $FADH_2$, flavin adenin dinükleotid; GTP, guanozin trifosfat.

olur. İndirgenmiş formda **nikotinamid-adenin dinükleotid (NADH)** üretimi, ikinci enerji formunu oluşturur ki bu da takip eden bir dizi oksidasyon reaksiyonu ile ATP'ye dönüştürülebilir.

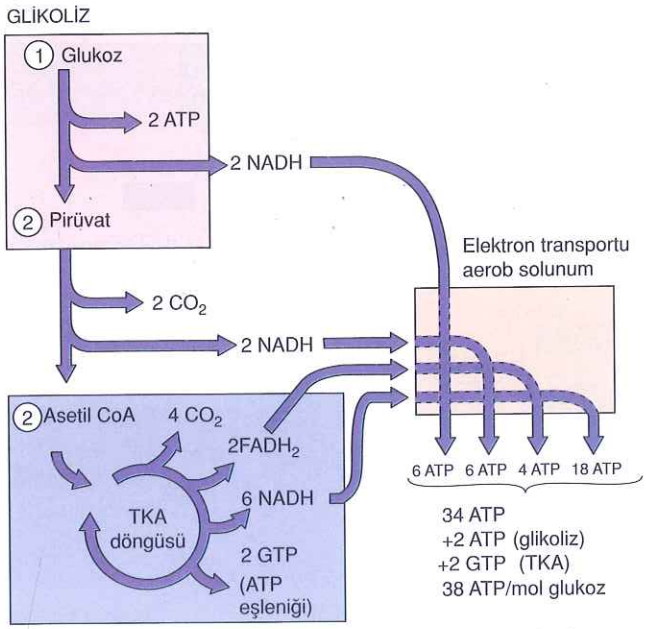
Oksijen yokluğunda enerji üretimini sağlayan esas yol, substrat-düzeyinde fosforilasyondur. Glikolizle oluşturulan pirüvik asit daha sonra, **fermantasyon** adı verilen bir işlem ile bakteri türüne göre değişen çeşitli son ürünlere dönüştürülür. Birçok bakteri, fermantatif son ürünlerine göre identifiye edilir (Şekil 3–3). Oksijenden ziyade bu organik moleküller, glikoliz esnasında oluşan NADH'nın NAD'ye dönüşümü için gereken elektron alıcıları olarak kullanılır. Mayalarda fermantatif metabolizma sonucunda pirüvattan etanol ve karbon dioksit oluşur. Bakterilerde alkolik fermantasyon nadirdir, bunlar sıklıkla pirüvik asidi tek basamakta laktik aside dönüştürürler. Bu işlem, sütten yoğurt ve lahanadan sirke yapımını sağlar. Diğer bakteriler daha karmaşık fermantasyon yolları kullanarak çeşitli alkoller ve sıklıkla da gazlar (birçoğunun keskin kokusu vardır) oluşturur. Bu ürünler çeşitli peynirlere, şaraplara lezzet verir; yaralarda ve diğer enfeksiyonlarda kokuya neden olur.

Trikarboksilik Asit Döngüsü

Oksijen varlığında glikoliz ve diğer substratların metabolizması sonucunda oluşan pirüvik asit, trikarboksilik asit (TKA) döngüsü kullanılarak tamamen su ve CO_2'ye oksitlenir (kontrollü yanma) (Şekil 3–4). Sonuçta daha fazla enerji üretilir. İşlem, pirüvatın yüksek enerjili bir ara ürün olan asetil koenzim A (asetil KoA)'ya oksidatif dekarboksilasyonu (CO_2 açığa çıkması) ile başlar. Bu reaksiyon esnasında iki molekül de NADH üretilir. Pirüvattan alınan diğer iki karbon, asetil KoA formunda oksaloasetat ile kondensasyon sonucunda altı karbonlu sitrat molekülü oluşturarak TKA döngüsüne girer. Birbirini izleyen bir dizi oksidatif reaksiyon sonucunda sitrat tekrar oksaloasetata dönüştürülür. Her pirüvattan teorik olarak 2 mol CO_2, 3 mol NADH, 1 mol flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$) ve 1 mol guanozin trifosfat (GTP) elde edilir.

TKA, organizmanın her glukoz molekülünden, tek başına glikoliz ile elde edebileceğinden daha fazla enerji oluşturmasını sağlar. Substrat düzeyinde fosforilasyon ile üretilen GTP'ye (ATP eşleniği) ek olarak NADH ve $FADH_2$ de elektron transport zincirine girerek ATP oluşturur. Bu zincirde NADH (veya $FADH_2$) ile taşınan elektronlar, sırayla bir dizi donör-akseptör çiftine ve daha sonra oksijene (**aerobik solunum**) ya da başka bir son elektron alıcısına (nitrat, sülfat, karbon dioksit, ferik iyon) (**anaerobik solunum**) aktarılır.

Anaerob organizmaların enerji üretimi aerob organizmalardan daha az verimlidir. Fermantasyon ile glukozdan 2 ATP molekülü üretilirken, elektron transportu ve tamamlanan bir TKA döngüsü sonucunda aerobik solunumda, aynı başlangıç materyalinden 19 kat daha fazla enerji (38 ATP molekülü) üretilir (ayrıca çok daha



Şekil 3–5. Aerob glukoz metabolizması. Bir glukoz molekülünden teorik olarak maksimum 38 ATP elde edilir. Ancak net verim, organizmanın cinsine ve diğer şartlara bağlıdır.

az kokuludur) (Şekil 3–5). Anaerob solunumda elektron alıcısı olarak organik moleküller kullanılır ve her NADH'dan daha az ATP üretilir.

Glukozdan (ve diğer karbonhidratlardan) daha verimli ATP üretimi sağlamasına ek olarak, TKA döngüsü sayesinde **lipitler**den köken alan karbonlar (asetil KoA formunda) da enerji üretimine veya biyosentetik prekürsörlerin oluşturulmasına yönlendirilebilir. Benzer şekilde döngünün birkaç noktasından **deamine olmuş aminoasitler** giriş yapabilir (Şekil 3-4'e bakınız). Örneğin, glutamik asidin deaminasyonu α-ketoglutarat oluştururken, aspartik asidin deaminasyonu oksaloasetat meydana getirir. Bunların ikisi de TKA döngüsünün ara ürünleridir. Bu nedenle TKA döngüsü şu görevleri yerine getirir:

1. ATP üretimi için en verimli mekanizmadır.
2. Aminoasitler, yağ asitleri ve karbonhidratların tamamen oksidasyonu için son ortak yol olarak görev yapar.
3. Aminoasitler, lipitler, pürinler ve pirimidinlerin sentezi için gerekli ara ürünleri sağlar (örn, α-ketoglutarat, pirüvat, oksaloasetat).

Son iki görev, TKA döngüsünün **amfibolik döngü** olarak adlandırılmasına neden olmuştur (hücrenin hem anabolik hem de katabolik fonksiyonlarında görev alır).

Pentoz Fosfat Yolağı

Glukoz metabolizmasının burada tartışılacak son yolağı **pentoz fosfat yolağı** veya **hekzoz monofosfat şantı** olarak bilinir. Bu yolağın görevi nükleik asit prekürsörleri ile biyosentezde kullanılmak üzere nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (indirgenmiş formda) (**NADPH**) formunda indirgeyici güç sağlamaktır. Yolun ilk yarısında her mol glukoz için 1 mol ATP tüketimi ve 2 mol NADPH üretimi eşliğinde glukoz, ribüloz-5-fosfata çevrilir. Daha sonra ribüloz-5-fosfat ya riboz-5-fosfata (nükleotid biyosentezinde bir prekürsör) veya alternatif olarak ksilüloz-5-fosfata dönüştürülür. Yolağın diğer reaksiyonları **transketolaz** ve **transaldolaz** olarak bilinen enzimleri kullanarak çeşitli şekerler üretir. Bu şekerler ya biyosentetik prekürsörler olarak görev yapar veya enerji üretiminde kullanılmak üzere yeniden glikolitik yolağa yönlendirilir.

Bakteri Genleri ve Ekspresyon

Bakteri genomu, bakterinin kromozomu ve varsa ekstrakromozomal genetik elemanları üzerinde taşıdığı bütün genlerin toplamıdır. Genler, biyolojik görevleri olan nükleotid dizileridir; protein-yapısal genler (kodlayan genler olan **sistronlar**), ribozomal ribonükleik asit (RNA) genleri ve diğer moleküllerin tanıma ve bağlanma bölgeleri (promotırlar ve operatorlar) örnek olarak verilebilir. Her genomun birçok **operonu** vardır, bunlar **genler**den oluşur. Ökaryotlar sıklıkla her kromozomun iki ayrı kopyasını taşır (bu nedenle diploiddir). Bakteriler sıklıkla bir kromozom kopyası taşır (bu nedenle **haploid**dir). Bakterilerin sadece bir kromozomu olduğundan bir genin değişikliğe uğraması (mutasyon), hücre üzerinde daha belirgin bir etki oluşturur. Ek olarak, bakteri kromozomunun yapısı histonlardan ziyade spermin ve spermidin gibi poliaminlerce korunur.

Bakteriler, **plazmidler** veya **bakteriyofajlar** (bakteri virüsleri) gibi **ekstrakromozomal genetik elemanlar** da taşıyabilir. Bu elemanlar bakteri kromozomundan bağımsızdır ve sıklıkla bir hücreden diğerine aktarılabilir.

Transkripsiyon

DNA'nın genetik hafızasında taşınan bilgi, daha sonra protein yapısına dönüştürülmek üzere faydalı **mesajcı RNA** (**mRNA**) moleküllerine deşifre (transkribe) edilir. RNA sentezi, **DNA-bağımlı RNA polimeraz** ile gerçekleştirilir.

Süreç, **sigma faktörü**nün DNA'daki belli bir nükleotid dizisini (**promotır**) tanıması ve bu bölgeye sıkıca bağlanması ile başlar. Promotır dizileri, proteini kodlayan DNA dizilerinin başlangıcından hemen önce bulunur. Sigma faktörü bu promotırlara bağlanarak **RNA polimeraz** için bir toplanma bölgesi oluşturur. Bazı bakteriler birçok sigma faktörü üreterek, ısı şoku, açlık, özel azot metabolizması veya sporülasyon gibi özel şartlar altında bir grup genin birlikte transkribe edilmesine olanak verir. Polimeraz, DNA üzerindeki uygun yerine bağlandıktan sonra RNA sentezi, DNA üzerindeki diziyi tamamlayan ribonükleotidlerin birbiri peşi sıra eklenmesi ile devam eder. Tüm gen veya gen grubu (**operon**) transkribe edildikten sonra RNA

polimeraz, DNA içinden kaynaklanan sinyallerin yönlendirmesi ile DNA'dan ayrılır. Bakteriyel DNA-bağımlı RNA polimeraz, tüberküloz tedavisinde sıklıkla kullanılan bir antibiyotik olan rifampin tarafından inhibe edilir. Protein sentezinde kullanılan **transfer RNA (tRNA)** ve ribozomların bir bileşeni olan **ribozomal RNA (rRNA)** da DNA'dan transkribe edilir.

Promotırlar ve operatörler, mesajcı RNA (mRNA)'ya transkribe edilecek dizileri belirleyerek genlerin ekspresyonunu kontrol eder. **Operonlar** belli bir promotırdan eksprese olan ve bir transkripsiyonel terminatörde sona eren, bir veya daha fazla yapısal genin oluşturduğu gruplardır. Bu sayede, belli bir yolağa ait enzimleri kodlayan bütün genler birbiriyle koordine olarak regüle edilebilir. Birçok yapısal gen taşıyan operonlar **polisistronik**tir. *E. coli*'nin *lac* operonu, laktoz metabolizması için gereken bütün genlerin yanı sıra, bu genlerin kapatılması (varlığında) veya sadece ihtiyaç duyulduğunda açılması (galaktoz veya bir indükleyici varlığında) için gereken kontrol mekanizmalarını içerir. *lac* operonu bir represör dizi ve bir promotır dizi ile, β-galaktozidaz enzimi, bir permeaz ve bir asetilaz kodlanması için gereken yapısal genleri içerir (Şekil 3–6). *lac* operonu, bu bölümün sonunda tartışılmıştır.

Translasyon

Translasyon, mRNA formunda bulunan **genetik kod**un kullandığı dilin, protein ürünü oluşturmak üzere aminoasit dizisine dönüştürülmesi (tercüme edilmesi, translasyonu)dir. Her aminoasit kelimesi ve genetik kod için kullanılan noktalamalar, **kodon** olarak bilinen üçlü nükleotid dizisi olarak yazılır. Yirmi aminoasidi ve bunlara ek olarak başlama ve bitirme komutlarını kodlamak için kullanılan 64 farklı kodon birleşimi bulunur. Bazı aminoasitler birden fazla üçlü kodon tarafından kodlanır. Bu özellik, *genetik kodun dejenerasyonu* olarak bilinir ve hücreyi DNA veya mRNA üzerinde meydana gelebilecek minör mutasyonların etkilerinden korur. Her tRNA molekülü, kodon dizilerinden birini tamamlayan üçlü nükleotid dizisi taşır. Bu tRNA dizisi **antikodon** olarak adlandırılır. Antikodon, baz eşleşmesi ve mRNA üzerindeki kodon dizisine bağlanabilmeyi sağlar. tRNA'nın diğer ucuna, belli bir kodon-antikodon çiftine karşılık gelen aminoasit bağlanmıştır.

Protein sentezi süreci (Şekil 3–7), methionin kodonu (AUG) olan start kodonuna formil methionin (fmet) için özel bir başlatıcı tRNA'nın 30S ribozom alt birime bağlanıp **başlangıç kompleksi** oluşturması ile başlar. 50S ribozom alt birimi bu komplekse bağlanarak mRNA sentezini başlatır. Ribozomun; **A (aminoaçil) bölgesi** ve **P (peptidil) bölgesi** olmak üzere iki adet tRNA bağlama bölgesi vardır. Bunların her ikisi de ribozoma bağlanan tRNA ile mRNA üzerindeki kodon dizisi arasında baz eşleşmesine olanak verir. İkinci kodona karşılık gelen tRNA, A bölgesini doldurur. A bölgesine bağlanan aminoasidin amino grubu, **transpeptidasyon** adı verilen bir reaksiyon ile P bölgesindeki aminoasidin karboksil grubu ile peptid bağı oluşturur ve P bölgesinde boş kalan tRNA (yüksüz tRNA) ribozomdan ayrılır. Hemen ardından ribozom mRNA üzerinde tam üç nükleotid boyunca kayar, böylece üzerinde olgunlaşmamış peptidi taşıyan tRNA'yı P bölgesine transfer eder, sıradaki kodonu ise A bölgesine getirir. Uygun yükü taşıyan tRNA A bölgesine taşınır ve bu basamaklar tekrarlanır. Translasyon, karşılığı olan tRNA'ların bulunmadığı üç sonlandırma kodonundan birinin A bölgesini doldurmasına kadar devam eder. Bu noktada, oluşan yeni protein sitoplazmaya bırakılır. Translasyon kompleksi dağılabilir veya ribozom bir sonraki başlatma kodonuna ilerleyerek yeni bir proteinin sentezine başlayabilir. Yeni bir protein sentezlemek üzere mRNA üzerinde ribozomun ilerlemesi özellikle 70S bakteriyel ribozomların bir özelliğidir, 80S ökaryotik ribozomlarda görülmez. Bu özellik bazı virüsler tarafından protein sentezinde kullanılır.

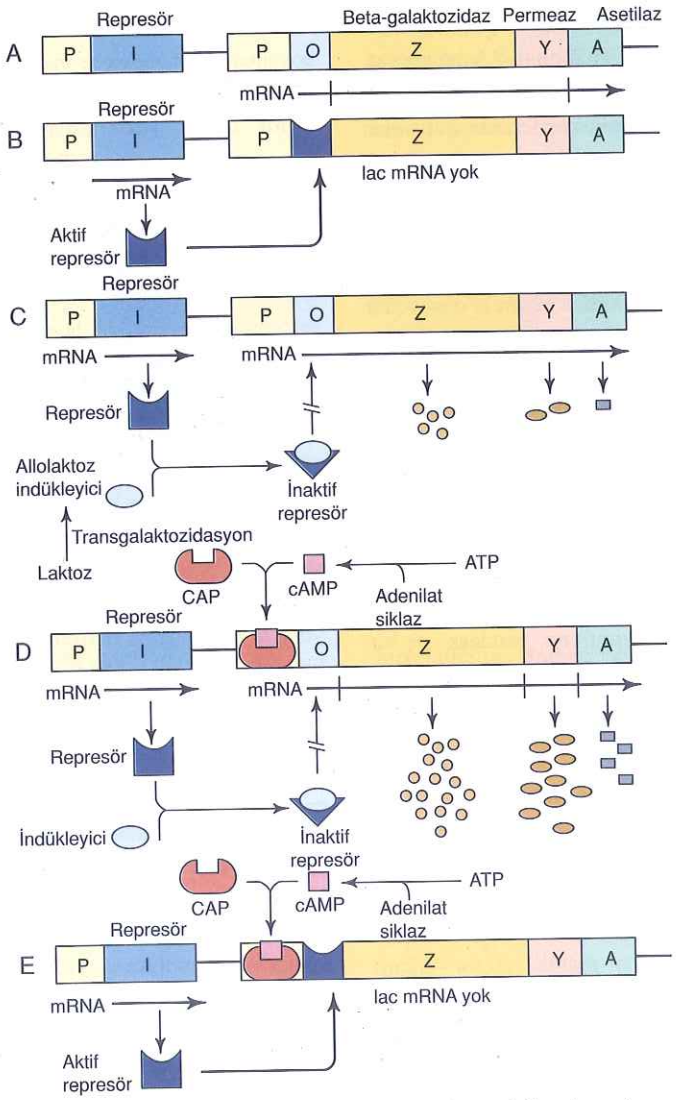
70S ribozomlar tarafından protein sentezi, antimikrobiyal aktivitenin önemli bir hedefidir. Aminoglikozitler (örn, streptomisin ve gentamisin) ve tetrasiklinler, küçük ribozomal alt birime bağlanarak normal ribozom fonksiyonlarını bozmak yoluyla etki gösterir. Benzer şekilde makrolid (örn, eritromisin) ve linkozamid (örn, klindamisin) grubu antibiyotikler büyük ribozomal alt üniteye bağlanarak etkili olurlar.

Gen Ekspresyonunun Kontrolü

Bakteriler, yaşadıkları ortamda ortaya çıkan değişiklikler ve uyarılara kısa sürede ve etkin bir şekilde adapte olmalarını sağlayacak mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu sayede, çok bileşenli yapılarını veya bir veya birden fazla metabolik yola ait enzimlerini kodlayan genlerinin ekspresyonunu koordine ve regüle edebilirler. Örneğin, sıcaklık değişikliği insan konağa girişte önem kazanır ve metabolizmada büyük bir değişikliğe ve parazitlik veya virülans için önemli olan genlerin upregulasyonuna ihtiyaç duyulacağını gösterir. Bakteri genlerinin çoğu birden fazla noktada ve birden fazla yöntemle kontrol edilir.

Sporülasyonda olduğu gibi, birden fazla genin ekspresyonunun koordine bir şekilde değiştirilmesi, RNA polimeraz için farklı bir **sigma faktörü**nün kullanılması ile gerçekleşir. Bu durumda, RNA polimerazın özgüllüğü değişir ve gerekli genler için mRNA sentezine izin verirken, gereksiz genleri görmezden gelir. Bakteriler altıdan fazla değişik sigma faktörü oluşturabilir ve stres, şok, açlık gibi durumlara cevap olarak global bir regülasyon gerçekleştirir veya flajel gibi komplike yapıların üretimini koordine eder.

Global düzeyde çok sayıda işlevin koordinasyonu, siklik adenozin monofosfat (cAMP) gibi küçük moleküler aktivatörler tarafından da gerçekleştirilebilir. Artmış cAMP düzeyleri, glukoz düzeyinin azaldığına ve alternatif metabolik yolların kullanımının gerekliliğine işaret eder. Benzer şekilde, bir bakterinin ürettiği özgül küçük moleküllerin konsantrasyonunda artış, yeterli sayıda bakteri bulunduğunda virülans genlerini devreye sokmak için de kullanılır. Bu işleve **"quorum sensing"** adı verilir. *Pseudomonas* türleri tarafından biyofilm oluşturulmasının tetiği, yeterli sayıda bakteri (quorum) bulunduğu zaman üretilen *N*-açil homoserin



Şekil 3–6. A, Laktoz operonu, promotırdan polisistronik bir mesajcı RNA (mRNA) olarak transkribe olur ve üç ayrı proteine transle edilir: b-galaktozidaz (Z), permeaz (Y) ve asetilaz (A). *lac* I geni represör proteini kodlar. B, Allolaktoz indükleyici olmadığında laktoz operonu transkribe olmaz. Bu durumda operatör (O) bölgesinde represör, RNA polimeraz ile yarışır. C, İndükleyici ile kompleks oluşturan represör, represörde oluşan konformasyonel değişiklik nedeniyle operatörü tanıyamaz. Bu nedenle lac operonu düşük düzeyde transkribe edilir. D, *Escherichia coli* karbon kaynağı olarak laktozun bulunmadığı fakir vasatlarda üretilir. Hem indükleyici hem de CAP-cAMP kompleksi promotıra bağlanarak tamamen açılmasını sağlar, yüksek düzeyde *lac* mRNA transkribe edilip transle edilir. E, Laktozsuz ve fakir vasatlarda *E. coli* üretilmesi CAP-cAMP kompleksinin promotır bölgesine bağlanması ile sonuçlanır. İndükleyici ortamda olmadığında, aktif represör operatör diziye bağlanır. Sonuç olarak *lac* operonu trasnkribe edilmez. ATP, adenozin trifosfat; CAP, katabolit gen-aktivatör protein; cAMP, siklik adenozin monofosfat.

lakton (AHL) üretiminin kritik bir konsantrasyona ulaşması ile çekilir. *S. aureus*'un toksin üretiminin aktivasyonu ve daha virülan bir davranış geliştirilmesi, siklik bir peptit konsantrasyonunun artışına bağlıdır.

Özel bir metabolik işlev için olduğu gibi, daha sınırlı sayıda bir grup genin ekspresyonunu koordine etmek için, gerekli enzimleri kodlayan genler bir **operon** içerisinde organize edilir. Operon, bakterinin besin konsantrasyonunda ortaya çıkan değişikliklere tepki vermesini sağlayacak, gerekli enzimlerin üretimini koordine etmek üzere genlerin ekspresyonunu aktive edecek veya engelleyecek bir promotırun veya repressör DNA dizisinin kontrolü altında tutulur. Bazı virülans mekanizmalarının genleri **patojenisite adası** şeklinde organize olmuştur ve bakteri için uygun olan şartlarda bunların eksprese olmasını sağlayacak tek bir promotırun kontrolü altındadır. *E. coli*, *Salmonella* veya *Yersinia*'nın tip III sekresyon sistemlerinin birçok komponenti bir patojenisite adasında bir arada bulunur.

Transkripsiyon, translasyon süreciyle de regüle edilebilir. Ökaryotların aksine, prokaryotlarda bir çekirdek zarının bulunmayışı, ribozomların, daha DNA'dan transkribe

edilmekteyken mRNA'ya bağlanabilmesine olanak verir. Ribozomun mRNA üzerindeki pozisyonu ve hareket hızı, mRNA üzerinde katlantıların oluşmasını ve polimerazın yeni mRNA kopyalama yeteneğini etkiler. Bu durum, gen ekspresyonunun hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde kontrolünü sağlar.

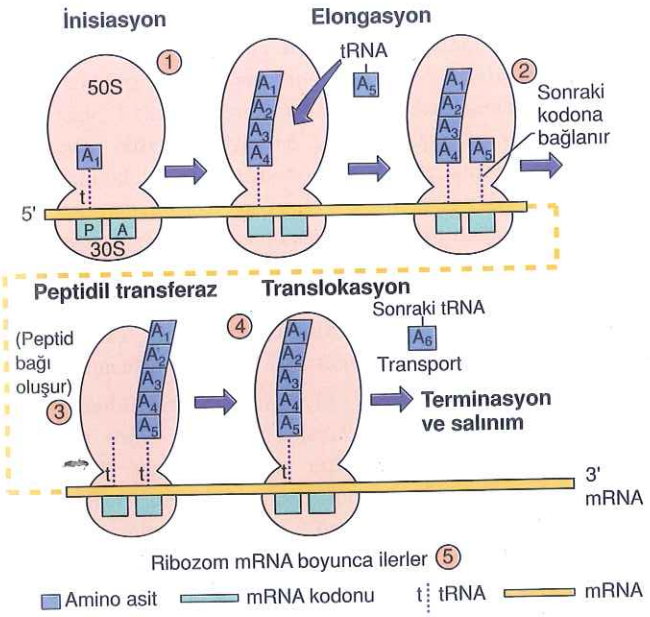
Transkripsiyonun başlatılması, pozitif veya negatif kontrol altında bulunabilir. **Negatif kontrol** altındaki genler, **represör protein** tarafından engellenmedikleri sürece eksprese edilirler. Bu represör protein, **operatör** adı verilen özel bir DNA dizisine bağlanıp, RNA polimerazın promotır dizi üzerinden transkripsiyona başlamasını bloke ederek gen ekspresyonunu engeller. Aksine, ekspresyonları **pozitif kontrol** altında olan genler, **apoindükleyici** adı verilen bir aktif regülatör protein olmadığı sürece transkribe olmazlar. Apoindükleyici, özel bir DNA dizisine bağlanarak, bilinmeyen bir mekanizma ile RNA polimerazın başlatma adımlarına yardımcı olur.

Operonlar **indüklenebilir** veya baskılanabilir olabilir. Üreme vasatına bir substratın **(indükleyici)** eklenmesi, bu substratın metabolizması için gerekli genlerin ekspresyonunu arttırmak üzere bir operonu uyarabilir. Bir yolun son ürünlerinin aşırı artışı **(ko-represörler)**, o yolun artık kapatılması veya o yolda kullanılan enzimlerin sentezini azaltmak için baskılanması gerektiğinin sinyalini verebilir.

Laktoz şekerinin yıkımından sorumlu olan laktoz *(lac)* operonu, pozitif ve negatif regülasyon altındaki indüklenebilir bir operondur (Şekil 3-6'ya bakınız). Normalde bakteriler laktozu değil, glukozu kullanır. Laktoz olmadığında, operatör diziye represör proteinin bağlanması ile operon baskılanmış durumdadır, bu nedenle RNA polimeraz etki gösteremez. Glukoz olmadığında, ortama laktoz eklenmesi bu baskılanmayı ortadan kaldırır. *lac* operonunun tam ekspresyonu için aynı zamanda, protein aracılı bir pozitif kontrol mekanizmasına gerek vardır. *E. coli*'de **katabolit gen-aktivatör protein** (CAP) adı verilen protein, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ile bir kompleks oluşturarak, promotordaki özel bir DNA dizisine bağlanabilme yeteneği kazanır. Hücrede glukoz azaldığı zaman cAMP artarak metabolizmada diğer şekerlerin kullanımını yönlendirir. CAP-cAMP kompleksi RNA polimerazın promotora bağlanmasını kolaylaştırarak transkripsiyonun başlatılmasını hızlandırır.

Triptofan operonu (**trp operonu**), triptofan biyosentezi için gerekli olan yapısal genleri taşır ve ikili transkripsiyonel kontrol mekanizması altındadır (Şekil 3–8). Protein sentezi için triptofan esansiyel olmakla birlikte, hücrede çok fazla miktarda triptofan varlığı toksik etki gösterebilir; bu nedenle, sentezinin regülasyonu gereklidir. DNA düzeyinde, hücre içinde triptofan konsantrasyonu arttığında, represör protein aktive olarak transkripsiyonu engeller. Protein sentezi düzeyinde ise, triptofan varlığında mRNA'nın başlangıç kısmındaki bir "test peptidi"nin hızlı translasyonu, RNA üzerinde, transkripsiyonu sona erdiren, çift iplikçikli bir katlantı oluşmasına neden olur. Triptofan sentezlenmesinin de bir anlamının olmayacağı protein sentezinin durması durumunda da aynı katlantı oluşur. **Atenüasyon** adı verilen ve protein sentezinin erken sonlanmasına neden olan bu durum, mRNA düzeyinde triptofan sentezini regüle eder.

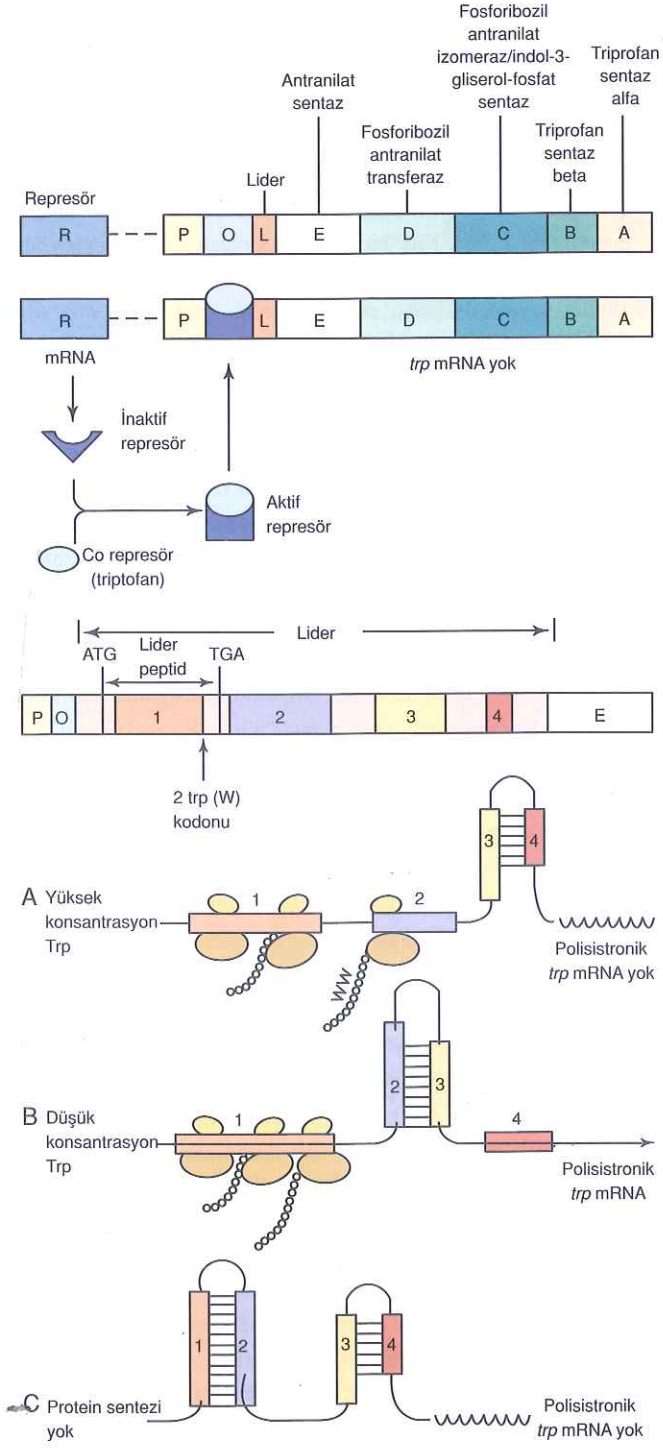
Virülans mekanizmalarının komponentlerinin ekspresyonu da koordine bir şekilde bir operon üzerinden regüle edilir. Sıcaklık, ozmolarite, pH, besin maddelerinin varlığı veya oksijen veya demir gibi özgül, küçük moleküllerin varlığı gibi benzer tetikleyiciler, tek bir genin veya bir gen grubunun transkripsiyonunu başlatabilir veya durdurabilir. Bir patojenisite adası üzerinde bulunan *Salmonella* invazyon genleri, yüksek ozmolarite veya düşük oksijen gibi gastrointestinal sistem içerisinde mevcut olan çevre şartlarında açılır. *E. coli*, konaktan ayrıldığını, sıcaklıktaki düşüşü fark ederek anlar ve adherans genlerini inaktive eder. Düşük demir düzeyleri, *E. coli*'nin hemolizin genlerini veya *Corynebacterium diphteria*'nın difteri toksinini aktive ederek konak hücrelerin ölümü sayesinde demir temin edebilmelerini sağlar. *S. aureus*'un virülans faktörleri veya *Pseudomonas aeruginosa*'nın biyofilm oluşturmak için kullandığı çoğunluğu algılama "quorum sensing", daha önce tartışılmıştı.



Şekil 3–7. Bakterilerde protein sentezi. *1*, AUG başlama kodonunda formilmethionin transfer RNA (fmet-tRNA) ile 30S alt ünitenin mesajcı RNA (mRNA)'ya bağlanması sonucunda 70S ribozomlar toplanır. fmet-tRNA, peptidil bölgesine (P) bağlanır. *2*, Sonraki tRNA, A bölgesinde kendi kodonuna bağlanarak uzayan peptid zincirini "kabul eder". *3, 4*, Peptidil bölgesine translokasyon öncesi. *5*, Stop kodonu gelene kadar süreç devam eder ve oluşan protein salınır.

DNA Replikasyonu

Bakteri kromozomu, hücre özelliklerinin tanımlandığı ve tüm hücresel işlevlerin yerine getirildiği bir veri deposudur. Bu nedenle, bu molekülün hatasız bir şekilde çoğaltılması gereklidir. Bakteri genomunun replikasyonu, hücrenin gelişme hızı ile sıkı sıkıya bağlantılı bir olaylar kaskadı sonucunda tetiklenir. Bakteri

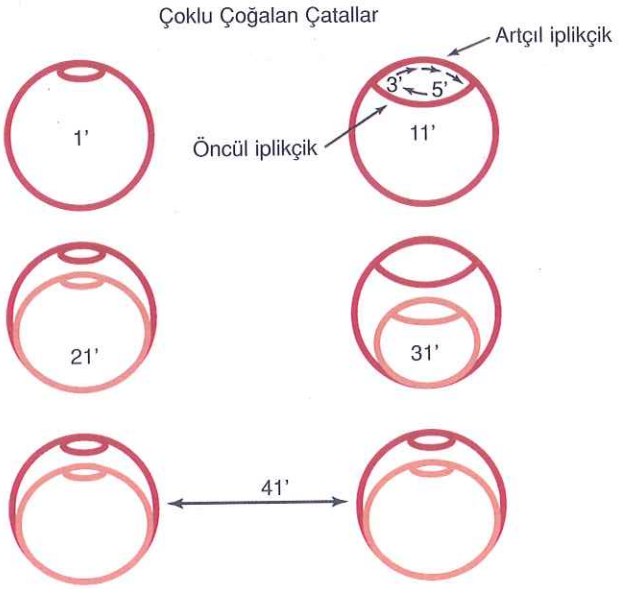


Şekil 3–8. Triptofan operonunun (*trp*) regülasyonu. **A,** *trp* operonu, triptofan biyosentezi için gerekli olan beş adet enzim kodlar. *trp* operonu ikili kontrol altındadır. **B,** Ko-represörü olan triptofan ile bağlanması sonucunda, inaktif represör proteinin konformasyonu değişir. Oluşan aktif represör (R), operatöre (O) bağlanır ve RNA polimeraz tarafından *trp* operonunda herhangi bir mRNA'nın transkribe olmasını engeller. **C,** *trp* operonu aynı zamanda bir attenüasyon-antiterminasyon kontrol mekanizmasının da kontrolü altındadır. Yapısal genlerin üstünde promotır (P), operatör ve distal ucunda iki adet triptofan (W) bulunduran kısa bir peptide transkribe edilen bir lider (L) bulunur. Lider mRNA'da, triptofan mevcudiyetine göre farklı şekillerde eşleşebilen dört tekrar (1, 2, 3 ve 4) bulunur. Farklı eşleşmeler sonucunda *trp* operonunun transkripsiyonu erkenden sonlandırılabilir veya tamamen transkribe olabilir. Yüksek triptofan konsantrasyonunda, lider mRNA'nın 3. ve 4. bölgesi eşleşerek sonlandırıcı bir "hairpin" oluşturur, *trp* operonu transkribe olmaz. Ancak ortamda triptofan yoksa veya düşük konsantrasyondaysa, ribozomlar lider peptidi transle ederken, tekrarlayan triptofan kodonları nedeniyle 1. bölgede duraklar. Bunun sonucunda 2. ve 3. bölgeler eşleşerek bir "antiterminatör hairpin" oluşturur, *trp* genlerinin transkripsiyonu sağlanır. Son olarak, serbest lider mRNA'nın 1:2 ve 3:4 bölgeleri de eşleşebilir; bu durumda da ilk yapısal gen olan *trpE*'den önce transkripsiyon sonlanır. A, adenin; G, guanin; T, timidin.

DNA'sının replikasyonu, kromozom üzerinde *OriC* adı verilen özel bir diziden başlar. Replikasyon işlevi; başlangıç noktasındaki DNA iplikçiklerini ayırarak onları açık hale getiren bir enzim (**helikaz**), replikasyonun başlatılmaında görev alan primerleri sentezleyen bir enzim (**primaz**) ve sadece ortamda ekleme yapabileceği bir primer dizisi bulunduğunda 5'-3' yönünde ekleme yaparak DNA kopyasını sentezleyen enzimler (**DNA-bağımlı DNA polimeraz**) gibi birçok enzimin varlığına gerek duyar.

Yeni DNA, her iki DNA iplikçiğinin de şablon olarak kullanılması ile **semikonservatif** olarak sentezlenir Yeni DNA sentezi **büyüyen çatallarda** başlar ve iki yönlü olarak devam eder. İplikçiklerden biri (öncül iplikçik), 5'-3' yönünde kesintisiz olarak sentezlenirken, diğer iplikçik (artçıl iplikçik) RNA primerlerini (Okazaki fragmanları) kullanan birçok DNA parçası şeklinde sentezlenir. Artçıl iplikçikteki DNA da, şablonu elverdiği sürece, 5'-3' yönünde uzatılmalıdır. Daha sonra, oluşan parçalar birbirine

DNA ligaz adı verilen bir enzim tarafından bağlanır (Şekil 3–9). Replikasyon için gereken yüksek seviyede doğruluğu sağlamak üzere, DNA polimeraz "proofreading (düzeltme)" özelliğine sahiptir. Bu sayede enzim, doğru nükleotidin eklendiğini doğrular ve hata tespit ettiği yerlerde hatayı düzeltir. Zengin vasatlardaki üremenin log-fazında, hücre bölünmesi gerçekleşmeden önce çok sayıda kromozomal replikasyon başlangıcı gerçekleşebilir. Bu süreçte, her biri kendi replikasyon çatalına sahip olan, yeni oluşan yavru kromozomların neden olduğu çok sayıda birbirinin içine geçmiş baloncuklar oluşur. Polimeraz DNA iplikçiği boyunca ilerler ve her pozisyonda uygun (tamamlayıcı) nükleotidi yerine sokar. İki replikasyon çatalının, başlangıç noktasının 180° karşısında karşılaşması ile replikasyon sona erer. DNA replikasyon süreci, kromozomal DNA çemberi üzerinde büyük bir gerilim yükü oluşturur; bu gerilim DNA'yı sarmallaştıran **topoizomerazlar** (örn, giraz) tarafından azaltılır. Topoizomerazlar bakteri için esansiyeldir ve kinolon grubu antibiyotiklerin hedefidir.



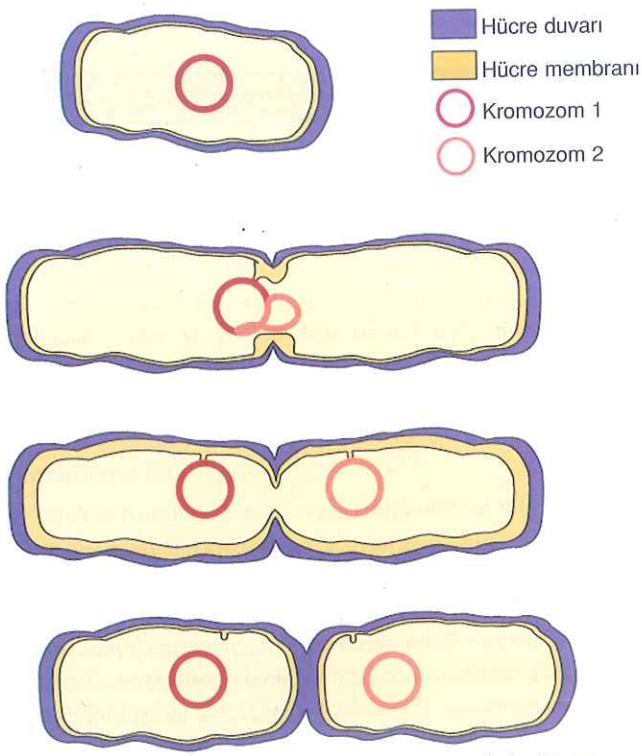
Şekil 3–9. Bakterilerde DNA replikasyonu. Yeni DNA sentezi büyüyen çatallar şeklinde gerçekleşir ve iki yönlü olarak ilerler. DNA sentezi, devamlı olarak (öncül iplikçik) veya parçalar halinde (artçıl iplikçik) 5'-3' yönünde devam eder. Replikasyonun bir turunun 40 dakikada tamamlandığı ve her 20 dakikada yeni bir başlangıç olduğu varsayılırsa, DNA sentezinin başlamasının hücre bölünmesinden önce gerçekleşmesi gerekir. Tam bir septum oluşumu ve hücre bölünmesi gerçekleşmeden önce hücrede birden fazla büyüyen çatal oluşabilir. Yavru hücreler, "gebe" olarak dünyaya gelirler.

Bakteri Büyümesi

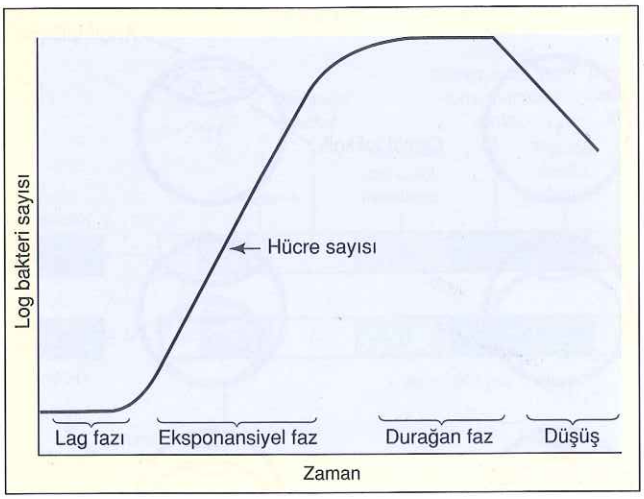
Bakteri replikasyonu, birbiri ile aynı iki yavru hücrenin oluştuğu koordine bir süreçtir. Bakterilerin gelişebilmesi için, başta DNA sentezi için gerekli nükleotidler olmak üzere bakteri komponentlerinin sentezlenmesini sağlamaya yetecek miktarda metabolit olması gereklidir. Replikasyon döngüsünü başlatmaya neden olacak bir dizi düzenleyici olaylar kaskadının (anahtar proteinler ve RNA sentezi), Kennedy Uzay Üssündeki geri sayıma benzer şekilde, belli bir sırada gerçekleşmesi gereklidir. *Ancak, bir kere başladıktan sonra, ortamdaki bütün besin maddeleri uzaklaştırılsa bile, DNA sentezinin tamamlanması gereklidir.*

Kromozom replikasyonu membranda başlatılır ve yeni oluşan yavru kromozomların her biri membranın farklı bir kısmına demirlenir. Bakteri membranı, peptidoglikan sentezi ve hücre bölünmesi birbiriyle öylesine kenetlenmiştir ki, peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre bölünmesini de inhibe eder. Bakteri membranı büyüdükçe yavru kromozomlar birbirinden ayrılır. Kromozomal replikasyonun başlaması, hücre bölünmesi sürecini de başlatır. Bu durum, iki yavru hücre arasında septum oluşumunun başlaması ile gözlemlenebilir (Şekil 3–10; 2. Bölüme de bakınız). Kromozom replikasyonu ve hücre bölünmesi tamamlanmadan önce yeni başlatıcı olaylar gerçekleşebilir.

Metabolitlerin yokluğu (açlık) veya toksik yan ürünlerin oluşumu (örn., etanol), sentezin durmasına neden olurken, degradatif işlemleri devam ettiren **alarmonlar** adı verilen kimyasalların üretimini tetikler. Hücre üzerindeki her türlü zararlı etmene rağmen, sentezi başlatılan tüm kromozomlar tamamlanıncaya kadar DNA sentezi devam eder. Deoksiribonükleotid prekürsörlerini temin etmek için ribozomlar yamyamca sindirilir, metabolitleri elde etmek için proteinler ve peptidoglikan yıkılır ve hücre büzüşür. Septum oluşumu başlatılabilir, ancak hücre bölünmesi gerçekleşemeyebilir. Hücrelerin çoğu bu şartlarda ölür. Benzer sinyaller, sporlanma yeteneği olan türlerde sporulasyonu başlatabilir (2. Bölüme bakınız).



Şekil 3–10. Bakteri hücre bölünmesi. Replikasyon için bakteri hücre duvarının uzaması, kromozomun replikasyonu ve septum oluşumu gerçekleşmelidir. DNA'nın membrana tutunması, her yavru iplikçiği yeni bir hücreye doğru iter.



Şekil 3–11. Durağan fazdaki hücrelerin oluşturduğu bir inokülumdan başlayan bakteri çoğalmasının fazları.

Popülasyon Dinamikleri

Bir besi yerine bakteriler eklendiğinde, bölünmeye başlamadan önce ortama adapte olabilmek için bir süre geçirmeleri gerekir (Şekil 3–11). Bu aralık, bakteri çoğalmasının **lag fazı** olarak bilinir. **Eksponansiyel** veya **log fazında** bakteriler gelişir ve çevre şartları ve suşun karakteristiklerinin belirlediği bir **ikilenme zamanı** içerisinde bölünür. Bakteri sayısı 2^n'e kadar ulaşır, burada *n*, nesil sayısını (ikilenmeleri) vermektedir. Sonunda kültürde metabolitler tükenir veya vasatta toksik bir madde birikir; bakterilerin gelişmesi durur ve **durağan faza** girerler.

Bakteri Genetiği

Mutasyon, Onarım ve Rekombinasyon

DNA'nın hatasız replikasyonu, bakterinin sağ kalımı için önemlidir, ancak DNA üzerinde hatalar veya yanlışlıkla oluşan hasarlar oluşabilir. Etkin DNA onarım sistemlerine rağmen, DNA'da mutasyonlar ve değişiklikler ortaya çıkar. Bu mutasyonların çoğu bakteri üzerine çok az etkiye sahipken, bazıları zararlıdır. Bazı mutasyonlar ise; çevre şartları, konak veya tedavi uygulamaları ile zorlanan bakterinin yaşama şansını arttırabilir.

Mutasyonlar ve Sonuçları

DNA'nın baz dizisinde ortaya çıkan herhangi bir değişikliğe mutasyon denir. Bir pürinin başka bir pürin ile veya bir pirimidinin bir başka pirimidin ile değiştiği tek baz değişimleri "**transisyon**" olarak adlandırılır. **Transversiyonda** ise, bir pürin bir pirimidin ile (veya tam tersi) yer değiştirir. **Sessiz mutasyon,** kodlanan proteinin aminoasit dizisinde herhangi bir değişikliğe neden olmayan DNA değişiklikleridir. Bu tip mutasyon, bir aminoasidi kodlayan birden fazla kodonun bulunması sayesinde gerçekleşir. **Missens mutasyon**, proteine farklı bir aminoasidin girmesine neden olur. Bu tip mutasyon, yeni giren aminoasit, eskisiyle benzer özelliklere sahip ise (örn., alanin yerine valin girmesi) **konservatif** olarak adlandırılır. **Nonsens mutasyonda** bir aminoasidi kodlayan kodon, bir "dur" kodonuna (örn., TAG [timidin-adenin-guanin]) çevrilir. Bu durumda ribozom mRNA üzerinden ayrılır ve protein erken sonlanır. **Sıcaklığa duyarlı mutasyonlar** gibi **kondisyonel mutasyonlar**, yüksek sıcaklıklarda önemli bir proteinin yapısını veya fonksiyonunu değiştiren konservatif bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar.

Birden fazla baz etkilendiğinde daha şiddetli değişiklikler ortaya çıkar. *Üçün katları kadar olmayan* küçük bir insersiyon veya delesyon **kayma (frameshift) mutasyonuna** neden olur. Okunan çerçevede ortaya çıkan kayma sonucunda sıklıkla kullanışsız bir peptit oluşur ve protein erkenden sonlandırılır. Genin fonksiyonunu tamamen bozan **anlamsız (null) mutasyonlar,** geniş çaplı insersiyon, delesyon veya kromozom yapısında geniş boyutlu yeniden düzenlenmeler sonucunda ortaya çıkar. Rekombinasyon, transpozisyon veya genetik mühendislik sayesinde uzun bir DNA dizisinin (binlerce baz çiftlik) insersiyonu, genin bölümlerini birbirinden ayırıp geni inaktive ederek anlamsız mutasyonlar oluşturabilir.

Doğada mutasyonların çoğu kendiliğinden (spontan) ortaya çıkar (örn., polimeraz hataları). Ancak, kimyasal ve fiziksel ajanlar da mutasyon oluşumunu uyarabilir. Bakterilerde mutasyon oluşumunu uyarmak için kullanılan fiziksel ajanlar arasında; nükleotidlerin deaminasyonuna neden olan ısı, pirimidinlerde dimer oluşumuna neden olan ultraviyole ışık ve bir bazın halka yapısının açılmasından veya DNA'nın tek ya da iki iplikçiğinde birden kırıklar oluşmasından sorumlu olan aşırı reaktif hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olan iyonizan radyasyon (x-ışınları gibi) sayılabilir. Kimyasal mutajenler üç gruba ayrılabilir. **Nükleotid-baz analogları,** hatalı eşleşmelere ve sık DNA repliklasyon hatalarına neden olur. Örneğin, DNA yapısına timidin yerine 5-bromourasil girmesi, adenin yerine guanin ile eşleşmeye yol açarak, bir A-T baz çiftini G-C baz çiftine dönüştürür. Etidyum bromid veya akridin türevleri gibi polisiklik düz moleküller olan **kayma mutajenleri,** ikili sarmalda birbirlerinin üzerine yığılarak bazların arasına girer. Bazların arasına giren bu ajanlar, düzenli şeker-fosfat iskeletini bozarak ve heliksin mesafesini azaltarak baz çiftleri arasındaki mesafeyi arttırır. Bu değişiklikler tek bir bazın eklenmesi veya çıkarılmasına yol açarak DNA replikasyonu esnasında sık hata oluşumuna neden olur. **DNA reaktif kimyasallar**, bazların kimyasal yapısını bozmak için direkt DNA üzerine etkili olur. Bunlar arasında, nitöz asit (HNO_2) ve DNA bazlarının halka yapılarına metil veya etil grupları ekleyen nitrosoguanidin ve etil metan sülfonat gibi alkilleyici ajanlar bulunur. Değişen bazlar anormal eşleşmeler yapabilir veya hiç eşleşmeyebilir. Hasar, DNA iskeleti üzerinden bazın uzaklaştırılmasına da neden olabilir.

DNA Tamir Mekanizmaları

DNA hasarını en aza indirgemek amacıyla bakterilerde çeşitli DNA tamir mekanizmaları gelişmiştir. Bu tamir mekanizmaları aşağıda belirtilen beş gruba ayrılabilir:

1. **Direkt DNA onarımı,** pirimidin dimerleri ve alkillenmiş bazlar gibi hasarların enzimatik olarak onarılmasıdır.

2. **Eksizyon onarımı,** hasarı içeren DNA segmentinin çıkartılarak yeni DNA iplikçiğinin sentezlenmesidir. Jeneralize ve özelleşmiş olmak üzere iki tip eksizyon-onarım mekanizması vardır.
3. **Rekombinasyonel** veya **replikasyon sonrası onarım,** iki DNA iplikçiği de hasarlandığında, kaybedilen genetik bilginin, genetik rekombinasyon yoluyla yerine konmasıdır.
4. **SOS yanıtı,** DNA hasarı veya DNA replikasyonunun kesintiye uğraması durumunda birçok genin (yaklaşık 15) indüksiyonudur.
5. **Hataya açık onarım (error prone repair),** ölmeden önce bakteri hücresinin başvurduğu son çaredir. Uygun onarımı yapmak üzere kalıp olarak kullanılacak DNA şablonu olmadığında, boşlukların rastgele bir şekilde doldurulmasıdır.

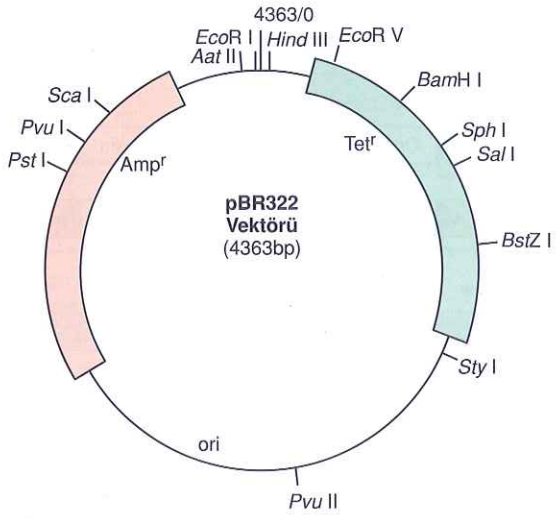
Prokaryot Hücrelerde Gen Değişimi

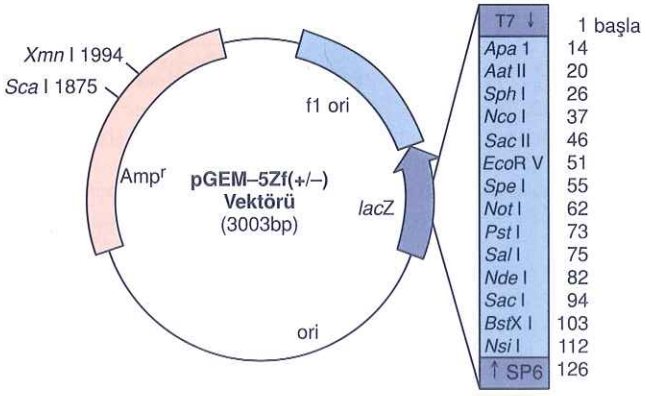
Başta birçok patojen bakteri türü olmak üzere bakterilerin çoğunun DNA'ları karışıktır. Hücreler arasında DNA değişimi, hücrelerin genlerini ve çeşitli özelliklerini değiştirmelerini sağlayarak yeni bakteri türlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu değişim, alınan DNA antibiyotik direnci gibi bir özelliği kodluyorsa, alıcı için daha avantajlı olabilir. Aktarılan DNA alıcı hücrenin kromozomuyla bütünleşebilir veya ekstrakromozomal bir eleman (**plazmid**) veya bir bakteri virüsü (**bakteriyofaj**) şeklinde stabil olarak taşınabilir ve kendiliğinden replike olan bir birim formunda yavru hücrelere aktarılabilir.

Plazmidler, bakteri kromozomundan bağımsız olarak çoğalabilen küçük genetik elemanlardır. Plazmidlerin çoğu sirküler, çift iplikçikli DNA molekülleridir. Büyüklükleri 1500–400.000 baz çifti arasında değişebilir. Bununla birlikte, Lyme hastalığının etkeni olan *Borrelia burgdorferi* ve yakın akrabası olan *Borrelia hermsii*, lineer plazmidler taşımaları nedeniyle öbakteriler arasında benzersizdir. Bakterilerin kromozomal DNA'sı gibi plazmidler de kendi kendilerine replike olabilir ve bu nedenle **replikonlar** olarak adlandırılabilirler. *E. coli*'nin F plazmidi gibi bazı plazmidler, konak kromozomuna entegre olabilen **epizomlar**dır.

Plazmidler, bakteri için esansiyel olmamakla birlikte bakteriye seçici avantaj sağlayan genetik bilgi taşırlar. Örneğin plazmidler, antibiyotiklere direnç mekanizmaları, bakteriyosinler, toksinler, virülans determinantları kodlayabilirler ve bakteriye diğer mikroplar arasında veya konak içerisinde benzersiz gelişme avantajları sağlayacak genler kazandırabilirler (Şekil 3–12). Bir hücrenin oluşturduğu plazmid kopyalarının sayısı plazmid türü tarafında belirlenir. Kopya sayısı, plazmid kopyalarının sayısının kromozom kopyalarının sayısına oranıdır. Bu sayı, büyük plazmidlerde bir gibi çok az veya daha küçük plazmidlerde 50 kadar olabilir.

E. coli'de bulunan **fertilite faktörü F** veya direnç transfer faktörü (80 kb) gibi büyük plazmidler (20–120 kb), **konjugasyon** (bu bölümün sonunda konjugasyon bölümüne bakınız) adı verilen bir süreçle bir hücreden diğerine kendi aktarımlarını yönlendirebilirler. Bu konjugatif plazmidler kendi transferleri için

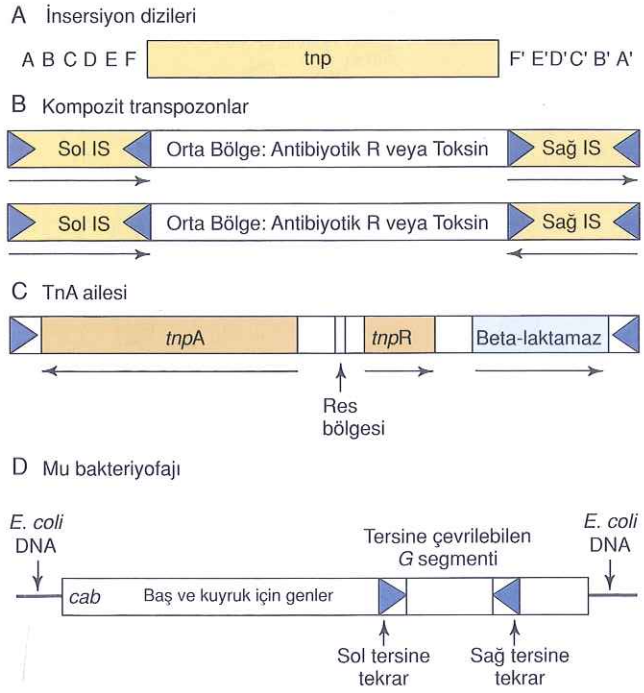




Şekil 3–12. Plazmidler. pBR322 plazmidi, DNA klonlanmasında kullanılan plazmidlerden biridir. Bu plazmid, ampisiline (Amp) ve tetrasikline (Tet) direnç kodlar ve bir replikasyon merkezine (ori) sahiptir. pGEM plazmidinde çok sayıda bulunan klonlama bölgeleri β-galaktozidaz geninde (lacZ) DNA'nın insersiyonu için farklı restriksiyon enzimi kesim bölgeleri sağlar. İnsört, klonlanmış dizinin yönlendirilmiş mesajcı RNA ekspresyonunu sağlamak için bakteriyofaj promotorları ile sınırlanmıştır.

gereken bütün faktörleri taşırlar. Diğer plazmidler, transformasyon veya transdüksiyon gibi konjugasyon dışında bazı yollarla bir bakteri hücresine aktarılabilir. Bunlar, bu bölümün ilerleyen kısımlarında anlatılacaktır.

Bakteriyofajlar bakteri virüsleridir. Bu ekstrakromozomal genetik elemanlar, nükleik asit genomlarını (ki DNA veya RNA olabilir) koruyan protein kılıfları sayesinde, konak hücre dışında varlıklarını sürdürebilirler. Bakteriyofajlar bakteri hücrelerini enfekte ettikten sonra, ya çoğalarak büyük sayılara ulaşır ve hücrenin parçalanmasına neden olur (**litik enfeksiyon**), ya da *E. coli* bakteriyofajı lambda örneğinde olduğu gibi bazı durumlarda konağı öldürmeksizin konak hücre genomuna **entegre olurlar (lizojenik evre)**. Bazı lizojenik bakteriyofajlar toksin genleri taşırlar (örn., corynephage beta, difteri toksini için genler taşır). Bakteriyofaj lambda, bir represör protein sentezlenene kadar



Şekil 3–13. Transpozonlar. **A,** İnsersiyon dizileri sadece bir transposaz (*tnp*) kodlar ve iki ucunda tersine tekrar dizileri bulundurur (15–40 baz çiftlik). **B,** Kompozit transpozonlar, direkt veya tersine olarak tekrarlanabilen iki insersiyon dizisi (IS) ile çevrelenmiş antibiyotik direnci veya toksinler kodlayan bir merkez bölgesi taşır. **C,** TnA Transpozon ailesi üyesi olan Tn3. Ampisiline dirençten sorumlu olan merkez bölgesi üç geni kodlar- bir transposaz (tnpA), bir resolvaz (tnpR) ve b-laktamaz. Replikatif transpozisyon sürecinde bir rezolüsyon bölgesi (Res bölgesi) kullanılır. Bu merkez bölgesi iki uçta 38 baz çiftlik direkt tekrarlar ile çevrelenmiştir. **D,** Faj-birleşik transpozon, bakteriyofaj mu ile örneklenebilir.

lizojenik olarak kalır ve fajın genomdan ayrılarak çoğalmasını ve hücreden dışarı çıkmasını engeller. Bu reaksiyon, konak hücre DNA'sı radyasyon ile veya başka bir yolla hasarlandığında, ya da hücre daha fazla represör protein sentezleyemediğinde tetiklenir. Bu sinyal, konak hücrenin artık sağlıklı olmadığını ve sömürme için uygun olmaktan çıktığını bildirir.

Transpozonlar (sıçrayan genler), bir hücre içerisinde, DNA'yı genom üzerindeki bir pozisyondan bir başkasına ya da farklı DNA molekülleri (örn., plazmidden plazmide veya plazmidden kromozoma) arasında aktarabilen hareketli genetik elemanlardır. Transpozonlar hem prokaryot, hem de ökaryotlarda bulunur. En basit transpozonlar *insersiyon dizileri* olarak adlandırılır ve uzunlukları 150–1500 baz çifti arasında değişebilir. İki ucunda 15–40 baz çiftlik tersine tekrar dizileri bulunur, üzerlerinde kendi transferleri için gereken minimal genetik bilgiyi (örn., transposaz kodlayan genler) taşırlar. Kompleks transpozonlar, antibiyotiklere direnç kazandıran genler gibi başka genler de taşırlar. Transpozonlar bazen genlerin içerisine girerek genleri inaktive eder. Esansiyel bir proteini kodlayan bir gende insersiyon ve inaktivasyon ortaya çıktığında hücre ölür.

Bazı patojenik mikroorganizmalar, virülans faktörleri sistemlerinin ekspresyonunu koordine edebilmek için transpozon-benzeri mekanizmalar kullanır. Aktivite için gereken genler, kromozom üzerinde yer değiştirmesini veya bir başka bakteriye geçişini sağlayan, transpozon-benzeri genetik elemanlarla çevrelenmiş bir **patojenisite veya virülans adası** üzerinde bir grup olarak bulunabilir. Tüm genetik birim, kompleks bir yapının ekspresyonunu koordine edecek şekilde, çevresel bir uyarı (örn., pH, ısı, konak hücre yüzeyi ile temas) ile tetiklenebilir. Örneğin, *Salmonella*'nın SP–1 adası, bakterinin fagositik olmayan hücrelere girmesini sağlayan 25 tane gen kodlar.

Hücreler Arası Genetik Transfer Mekanizmaları

Bakteri hücreleri arasında genetik materyalin değişimi, üç mekanizmadan biri ile olur (Şekil 3–14): (1) **konjugasyon**, genetik bilginin bir bakteriden (verici), bir başka bakteriye (alıcı) çiftleşme ile veya seksüel olarak aktarılmasıdır; (2) **transformasyon,** ekzojen veya yabancı DNA'nın kaynaşması ile yeni genetik belirteçler edinilmesidir; (3) **transdüksiyon**, genetik bilginin bakteriyofajlar aracılığı ile bir bakteriden diğerine taşınmasıdır. Bir kere hücre içine girdikten sonra bir **transpozon,** farklı DNA molekülleri arasında sıçrayabilir (örn., plazmidden plazmide veya plazmidden kromozoma).

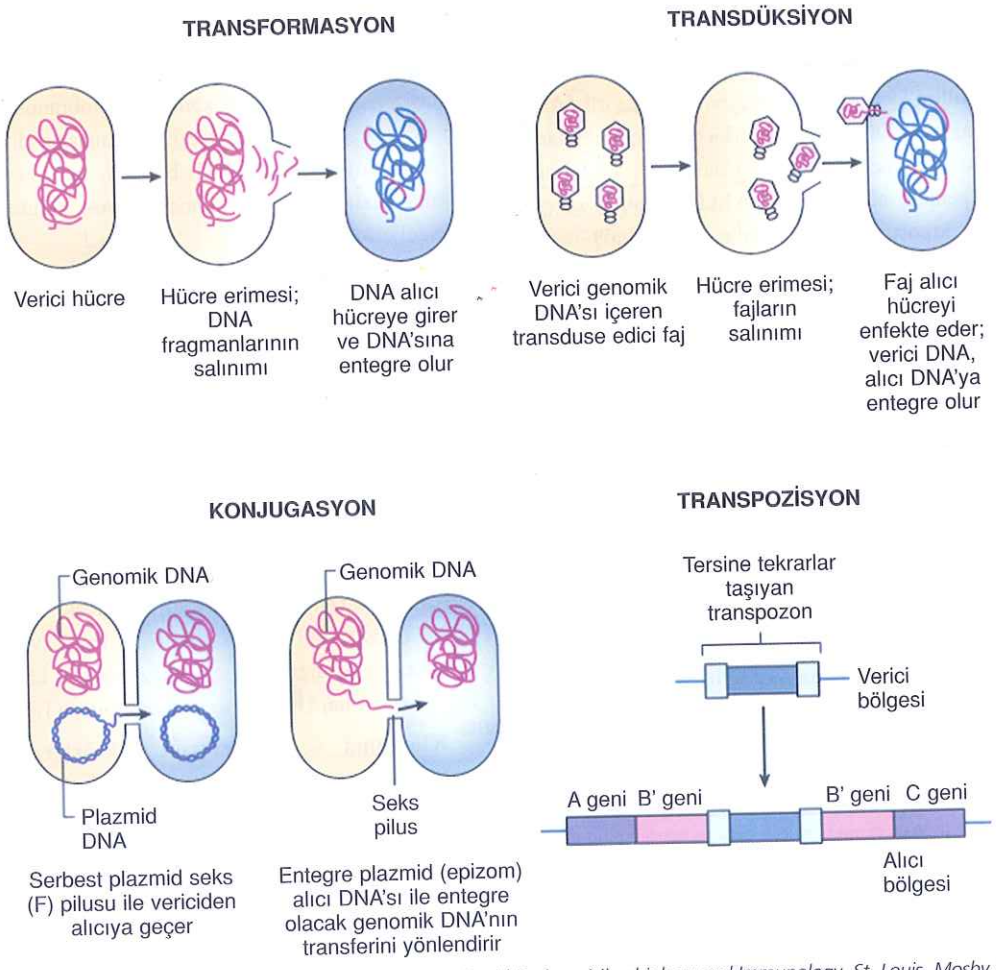
Transformasyon

Transformasyon, bakterinin çıplak DNA parçalarını alıp onları kendi genomuna kaynaştırması işidir. Transformasyon, bakterilerde keşfedilen ilk genetik transfer mekanizmasıdır. 1928'de Griffith, pnomokok virülansının, bakterilerin etrafını saran polisakkarit kapsül varlığına bağlı olduğunu ve düz koloniler oluşturan kapsüllü bakteri ekstraktlarının bu özelliği kaba koloniler oluşturan kapsülsüz bakterilere aktarabildiğini gözlemlemiştir. Griffith'in çalışmaları; 15 yıl kadar sonra Avery, MacLeod ve McCarty'nin aktarımdan sorumlu olan molekülün DNA olduğunu ortaya koymasının yolunu açmıştır.

Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ekzojen DNA alabilir ve stabil olarak bu DNA'yı taşıyabilir. *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Bacillus* türleri ve *Neisseria* türleri gibi bazı türler doğal olarak ekzojen DNA alabilir (bu türler kompetan olarak adlandırılır). Kompetans, topluluğun durağan faza girmesinden bir süre önce, logaritmik çoğalmanın sonlarına doğru gelişir. Bakterilerin çoğunda doğal olarak DNA kabul etme yeteneği yoktur. Kimyasal yöntemler veya elektroporasyon (yüksek voltajlı pulsların kullanımı), plazmide ait veya başka DNA'ların *E. coli* ve diğer bakterilere alınması için kullanılabilir.

Konjugasyon

Konjugasyon, tamamında olmasa da öbakterilerin çoğunda gerçekleşir. Konjugasyon sıklıkla aynı veya yakın ilişkili türlerin bireyleri arasında gerçekleşir, ancak prokaryotlarla bitki, hayvan ve mantar hücreleri arasında olduğu da gösterilmiştir. *E. coli, Bacteroides*, enterokoklar, streptokoklar, streptomiçetler ve



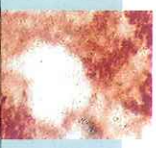
Şekil 3–14. Bakteriyel gen transfer mekanizmaları. (*Rosenthal KS, Tan: Rapid Reviews Microbiology and Immunology. St. Louis, Mosby, 2002*'den alınmıştır).

klostridyalarda konjugasyon gerçekleşmektedir. Büyük konjugatif plazmidlerin çoğu kolisinleri veya antibiyotik direncini ortaya koyar.

E. coli'de genetik transfer ilk kez 1946'da Lederberg ve Tatum tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar, iki mutant *E. coli* K12 şuşu arasında seks benzeri bir değişim gözlemlemişlerdir. Konjugasyonda, verici hücreden (erkek) alıcı hücreye (dişi) doğru, bir **seks pilusu** aracılığıyla tek yönlü olarak DNA aktarımı olur. Streptokoklar, streptomiçetler ve klostridyalar gibi gram-pozitif bakterilerde konjugatif R (antibiyotik direnç) aktarımında, pili yerine verici hücre yüzeyindeki adezin molekülleri aracılığıyla hücreler bir araya getirilir.

Hücrenin eşleşme tipi (cinsiyeti), *E. coli*'nin **F plazmidi** gibi, bir konjugatif plazmidin varlığına (erkek) veya yokluğuna (dişi) bağlıdır. F plazmidi, seks pilusu yapma yeteneği ve plazmidin transfer merkezinde (OriT) DNA sentezini başlatmak için gerekenler de dahil olmak üzere, kendi aktarımı için gerekli olan tüm genleri taşır. Bu nedenle, konjugatif olarak adlandırılır. F plazmidi kendini aktarır ve alıcı hücreler F+ erkek hücrelere çevirir. Plazmide kromozomal bir DNA fragmanı da eklenirse, F üssü (F') plazmidi olarak tanımlanır. Alıcı hücreye aktarıldığında, bu fragmanı beraberinde taşır ve alıcıyı F' erkek hücreye çevirir. F plazmid dizisi bakteri kromozomu üzerine entegre olursa, hücre Hfr (high frequency recombination) hücresi olarak adlandırılır.

Konjugasyonla aktarılan DNA ikili sarmal yapıda değil, tek iplikçikli bir moleküldür. Mobilizasyon, plazmid tarafından kodlanan bir proteinin, OriT'de bölgeye özgül bir kırık oluşturması ile başlar. Oluşan yarık, "Rolling circle" replikasyonu başlatır ve yerinden ayrılan lineer iplikçik alıcı hücreye yönlendirilir. Aktarılan tek iplikçikli DNA tekrar çemberleşir ve karşılık gelen iplikçik oluşturulur. Bakteri kromozomuna bir F plazmidinin girmesi Hfr hücresi oluşumuna neden olur. Konjugasyon sonucunda plazmid dizisinin bir kısmı ile bakteri kromozomunun bir kısmı aktarılır. Eşleşen çiftler arasındaki bağlantının frajil olması nedeniyle tüm kromozom tamamlanmadan önce aktarım sonlandırılır, bu nedenle sadece F plazmidine komşu kromozom dizileri aktarılmış olur. Hfr ile bir F^- çiftinin eşleşmesinin yapay olarak kesintiye uğratılması sayesinde, *E. coli* kromozomal DNA'sının bir haritası oluşturulabilmiştir. Bu haritalarda her genin pozisyonu, sabit bir merkeze kıyasla alıcıya giriş için geçen zamana göre, dakikalar şeklinde verilir (37C°'de tam aktarım için gereken 100 dakika temel alınarak).



Transdüksiyon

Transdüksiyon ile genetik aktarım, DNA fragmanlarını alıp bakteriyofaj partikülleri içerisinde paketleyen bakteri virüslerince (bakteriyofajlar) sağlanır. DNA, enfekte edilen hücrelere aktarılır ve bakteri genomu içerisine eklenir. Transdüksiyon, söz konusu fajlar belli bazı genleri aktarıyorsa (sıklıkla genoma entegre oldukları bölgenin komşuluğundaki genler) **özelleşmiş;** konak DNA'sının faj kapsidi içerisine rastgele alınması sonucunda rastgele diziler aktarıyorsa **jeneralize** olarak sınıflandırılır.

Jeneralize olarak aktarılan partiküller primer bakteri DNA'sı taşıyıp çok az faj DNA'sı taşıyabilir, hatta hiç faj DNA'sı taşımayabilir. Örneğin, *E. coli*'nin P1 fajı konak *E. coli* kromozomal DNA'sını parçalayan bir nükleaz kodlar. Oluşan faj partiküllerinin küçük bir kısmı, kapsidleri içerisine bu DNA fragmanlarını paketler. Faj DNA'sı yerine paketlenen DNA, homoloğu olan DNA ile rekombine olmak üzere yeni konak hücresi içerisine enjekte edilir. Jeneralize transdüksiyon yapan partiküller, bakteri kromozomlarının **genetik haritasının** çıkartılmasında faydalıdır. Bakteri kromozomundaki genler ne kadar yakınsa, aynı DNA fragmanı ile birlikte transdüksiyona uğrama ihtimali o kadar yüksektir.

Rekombinasyon

Ekstrakromozomal DNA'nın kromozoma eklenmesi rekombinasyon yoluyla olur. İki tip rekombinasyon vardır: homolog olan ve olmayan. **Homolog (lejitimat, meşru) rekombinasyon,** birbiri ile yakın akraba olan DNA dizileri arasında olur ve sıklıkla dizilerden biri diğerinin yerini alır. Gerçekleşebilmesi için *rec* genlerinin (*E. coli*'de) kodladığı bir grup enzimin görev alması gerekir. **Homolog olmayan (illejitimat, gayrı meşru) rekombinasyon** ise, birbirinden farklı DNA dizileri arasında gerçekleşir ve sıklıkla insersiyon ve/veya delesyonların oluşumuna neden olur. Bu süreç genellikle, birçok transpozon ve lizojenik bakteriyofajlarca sağlanan özelleşmiş (bazen bölgeye özgül) rekombinasyon enzimlerine ihtiyaç duyar.

Çok Sayıda Genetik Manüplasyon ile Vankomisin-Dirençli *Staphylococcus aureus* Oluşturulması

Yakın zamana kadar, beta-laktam (penisilin-benzeri) antibiyotiklere dirençli *S. aureus* (örn., metisilin dirençli *S. aureus* [MRSA]) suşları için kullanılacak son çare ilaç vankomisindi. *S. aureus,* vankomisin direnç genini, *Enterococcus faecalis* ile beraber ortaya çıkarttığı bir karışık enfeksiyon esnasında kazanmıştır (Şekil 3–15). Vankomisin direnç geni, çoğul direnç gelişiminden sorumlu bir konjugatif plazmid üzerinde yer alan bir transpozonda (TN1456) bulunur. Plazmid muhtemelen *E. faecalis* ve *S. aureus* arasında **konjugasyon** yolu ile aktarılmıştır. Alternatif olarak, *E. facealis*'in lizisini takiben *S. aureus,* **transdüksiyon** yolu ile DNA'yı alıp, yeni DNA ile **transforme** olmuş olabilir. Daha sonra transpozon *E. faecalis* plazmidinden sıçrayarak *S. aureus*'un çoğul direnç plazmidine **rekombine** olarak girmiş, *E. faecalis* DNA'sı ise degrade olmuştur. Sonuçta oluşan *S. aureus* plazmidi beta laktamlar, vankomisin, trimetoprim, gentamisin/ kanamisin/ tobramisin antibiyotiklerine ve kuvaterner amonyum dezenfektanlarına direnç kodlar ve bu direnci **konjugasyon** yolu ile başka *S. aureus* suşlarına aktarabilir. (Daha fazla bilgi için, bu bölümün sonundaki kaynaklarda Weigel'e bakınız.)

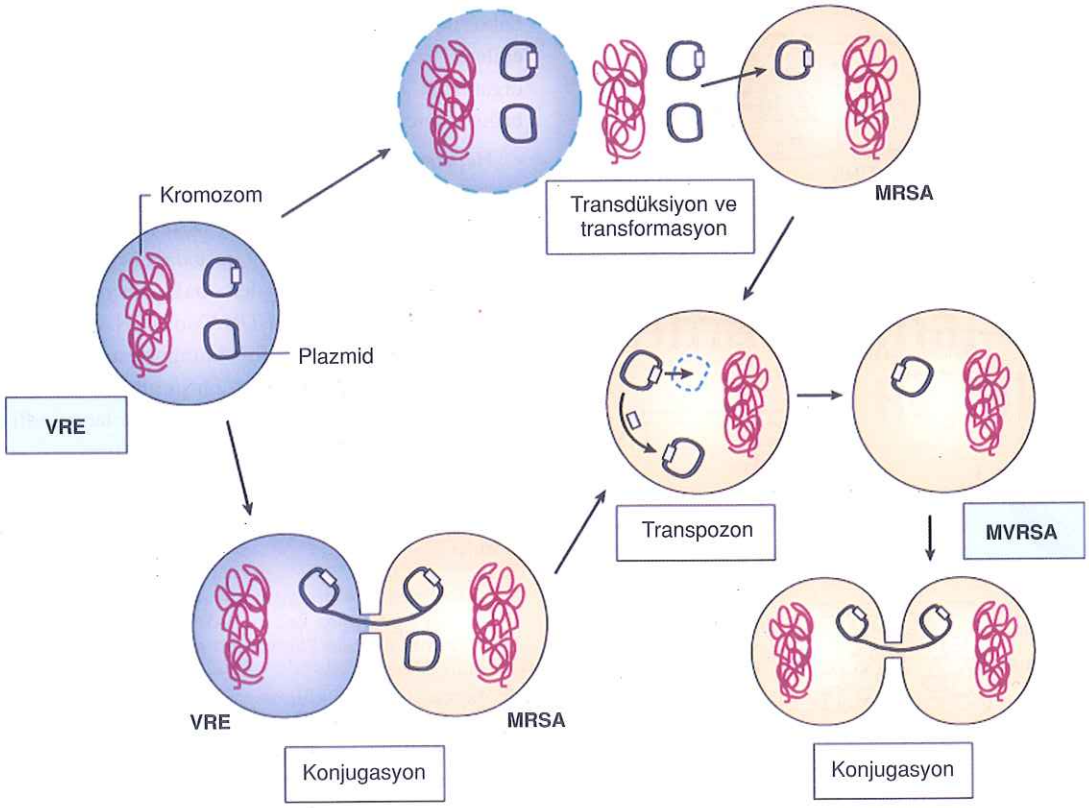
Genetik Mühendislik

Rekombinant DNA teknolojisi olarak da bilinen genetik mühendislik, bakteri genetikçilerince özgül gen dizilerini saflaştırmak, modifiye etmek ve eksprese etmek amacıyla geliştirilen teknikleri ve araçları kullanır. Genetik mühendislik ve "klonlama" uygulamaları ile biyoloji ve tıpta devrim yaratılmıştır. Genetik mühendisliğin temel komponentleri: (1) DNA dizilerini alıcı bakterilere taşıyarak istenen diziyi çoğaltacak **klonlama ve ekspresyon vektörleri;** (2) Çoğaltılacak ve eksprese edilecek **DNA dizisi;** (3)Belirlenmiş dizilerden DNA'yı kesecek olan **restriksiyon enzimleri** ve fragmanları klonlama vektörüne bağlayacak olan **DNA ligaz** gibi **enzimler** (Tablo 3–1)'dir.

Klonlama ve ekspresyon vektörleri, bakteriyel veya ökaryotik konakta normal olarak replike olmaya devam ederken, içlerine yabancı DNA'nın sokulmasına uygun olmalıdır. Hala kullanımda olan birçok vektör vardır. pUC, pBR322 ve pGEM (Şekil 3–16) gibi plazmid vektörleri, 20 kb'ye kadar olan DNA parçaları için kullanılır. Lambda gibi bakteriyofajlar, 25 kb'ye kadar olan daha büyük fragmanlar için kullanılır. Son zamanlarda, 45 kb'ye kadar olan fragmanlar için, plazmid ve fajların ortaya koyduğu avantajlar **kozmid** vektörlerde birleştirmiştir.

Klonlama vektörlerinin çoğu, yabancı DNA için bir insersiyon bölgesi taşıyacak şekilde işlenmiştir. Bu sayede, herhangi bir plazmidle (örn., antibiyotik direnci) birleşen bakterilerin seçilmesi ve aktarılan DNA'yı taşıyan plazmidleri alan bakterilerin diğerlerinden ayrılması mümkün olur. **Ekspresyon vektörleri** bakteri ve ökaryot hücrelerde kendi replikasyonlarını kolaylaştıran ve genlerini mRNA'ya transkribe eden DNA dizileri taşır.

Klonlanacak DNA; hücreler, virüsler veya başka plazmidlerin DNA'larının pürifikasyonu ile veya *polimeraz zincir reaksiyonu* (PCR) adı verilen bir teknikle DNA dizilerinin seçilerek çoğaltılması sayesinde elde edilebilir. (PCR, 16. Bölümde daha detaylı olarak anlatılmıştır). Hem vektör hem de yabancı DNA restriksiyon enzimleri ile kesilir (Şekil 3-6'ya bakınız). Restriksiyon enzimleri özgül bir palindromik diziyi tanıyarak ya yapışkan uçlar oluşturacak şekilde karşılıklı gelmeyen bir kesik oluşturur; ya da küt uçlar oluşturan karşılıklı bir kesim yapar (Tablo 3-1'e bakınız). Klonlama vektörlerinin çoğu, birçok restriksiyon enzimi tarafından kesilebilen, **çoğul klonlama bölgesi** adı verilen bir dizi oluşturur. DNA fragmanlarının vektörle bağlanması, sokulan diziyi replike etme yeteneğinde olan, **rekombinan DNA** adı verilen bir molekül oluşturur. Kromozomal

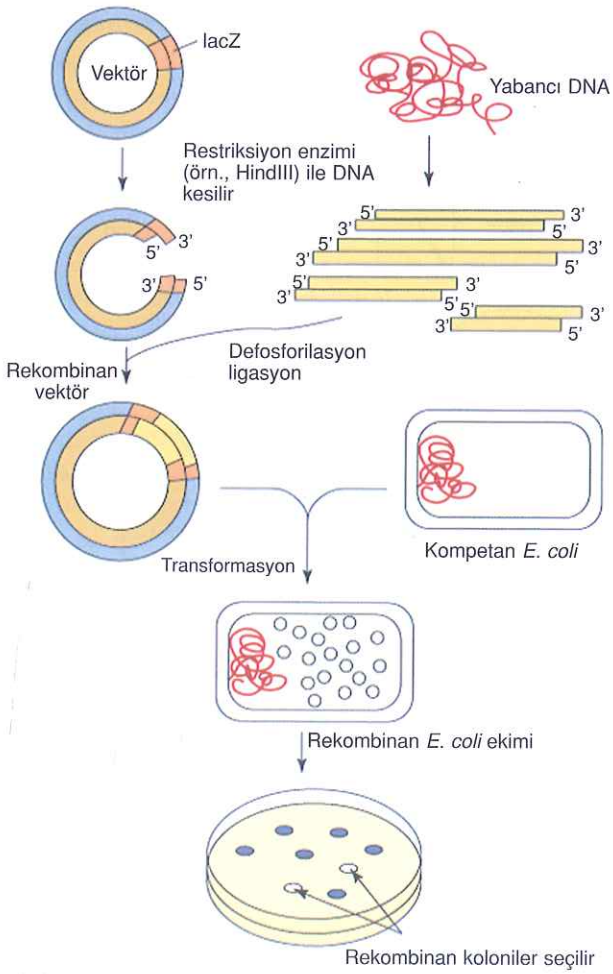


Şekil 3–15. Metisilin ve vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus* evriminde genetik mekanizmalar. Vankomisin dirençli enterokok (VRE) (kırmızı) çok sayıda antibiyotik direnci ve virülans faktör plazmidleri taşır. Koenfeksiyon esnasında metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), transformasyon (enterokok hücresinin parçalanması ve DNA'sının ortama bırakılmasını takiben) veya daha muhtemel olarak konjugasyon ile enterokoka ait direnç plazmidini (e-plazmid) kazanmış olabilir. Vankomisin direnç genini taşıyan e-plazmiddeki bir transpozon buradan ayrılarak MRSA'nın çoklu antibiyotik direnç plazmidine girmiştir. Yeni oluşan plazmid, konjugasyon yolu ile bir başka *S. aureus*'a yayılmaya hazırdır.

DNA'nın kesilmesi sonucu oluşan tüm fragmanların klonlanması esnasında elde edilen rekombinan vektörlerin sayılarının toplamı **genomik kütüphane** olarak bilinir, zira kütüphanede her genin en azından bir örneğinin bulunması gereklidir. Bir proteini kodlayan bir genin klonlanmasında kullanılan alternatif bir yaklaşım, komplementer DNA (c-DNA) oluşturmak üzere, bir retrovirüs enzimi olan *ters (revers) transkriptaz* (RNA-bağımlı DNA polimeraz) kullanarak, protein için olan mRNA'yı DNA'ya çevirmektir. Bir **cDNA kütüphanesi,** belli bir hücrede mRNA olarak eksprese edilen genleri gösterir.

Tablo 3–1. Moleküler Biyolojide Sıklıkla Kullanılan Enzimler

Mikroorganizma	Enzim	Tanıma Bölgesi
Acinetobacter calcoaceticus	AccI	5' G T|(A/C) (C/T) A C C A (T/G) (C/A)|T G
Bacillus amyloliquefaciens H	BamHI	5' G|G A T C C C C T A G|G
Escherichia coli RY13	EcoRI	5' G|A A T T C C T T A A|G
Haemophilus influenzae Rd	HindIII	5' A|A G C T T T T C G A|A
H. influenzae serotype c, 1160	HincII	5' G T (C/T)|(G/A) A C C A (G/A)|(G/T) T G
Providencia stuartii 164	PstI	5' C T G C A|G G|A C G T C
Serratia marcescens	SmaI	5' C C C|G G G G G G|C C C
Staphylococcus aureus 3A	Sau3AI	5'|G A T C C T A G|
Xanthomonas malvacearum	XmaI	5' C|C C G G G G G G C C|C



Şekil 3–16. Vektörlerde yabancı DNA'ların klonlanması. Vektör ve yabancı DNA ilk önce bir restriksiyon enzimi ile kesilir. Yabancı DNA'nın *lacZ* genine insersiyonu b-galaktozidaz genini inaktive ederek daha sonra seçilmesine olanak verir. Daha sonra, bakteriyofaj T4 DNA ligaz kullanılarak vektör yabancı DNA'ya bağlanır. Rekombinan vektörler kompetan *E. coli* hücrelerine transforme edilir. Rekombinan *E. coli* hücreleri, antibiyotik, *lac* operonunun indükleyicisi ve sadece plazmidi taşıyan hücrelerin maviye dönmesini sağlayan kromoforik bir substrat içeren agara ekilir; insörtü taşıyan plazmidli hücreler beyaz olarak kalır.

Rekombine DNA daha sonra bakteri konağa, sıklıkla *E. coli*'ye aktarılır ve plazmid taşıyan bakteriler antibiyotik dirençlerine (örn., ampisilin direnci) göre seçilir. Daha sonra kütüphane taranarak istenen DNA fragmanını bulunduran *E. coli* bulunur. Uygun rekombinan DNA'yı taşıyan bakterileri tanımlamak için çeşitli tarama teknikleri kullanılabilir. Yabancı DNA'yı sokmak için kullanılan çoğul klonlama bölgesi, sıklıkla *lac* operonunda yer alan *lacZ* geninin bir bölgesidir. Yabancı DNA'nın *lacZ* bölgesine sokulması geni inaktive ederek (hemen tıpkı bir transpozon gibi hareket eder), alıcı hücrede plazmid tarafından yönlendirilen β-galaktozidaz sentezini engeller. Bunun sonucunda, β-galaktozidaz varlığında uygun kromoforun kesilmesi ile mavi renkli koloniler oluşacağına, beyaz bakteriyel koloniler ortaya çıkar.

Genetik mühendislik kullanılarak insülin, interferon, büyüme hormonları ve interlökin gibi faydalı proteinlerin genleri; bakteriler, mayalar veya hatta böcek hücrelerinde eksprese edilerek izole edilebilir. Bir aşı için, sağlıklı bir hastalandırıcı organizma ile çalışmaya gerek olmaksızın, bol miktarda saf bağışıklayıcı hazırlanabilir.

Hepatit B virüsüne karşı aşı geliştirilmesi, Birleşik Devletler'in Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) insanlarda kullanımını onayladığı rekombinan DNA aşılarının ilk başarılı örneğidir. Bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae* tarafından hepatit B yüzey antijeni üretilir. Gelecekte istenilen bağışıklayıcıyı eksprese etme yeteneğinde olan plazmid DNA'sını (DNA aşısı) bireye enjekte ederek konak hücrelerinin immünojeni eksprese etmesinin sağlanması ve bağışık yanıt oluşturulması mümkün olacaktır. Rekombinan DNA teknolojisi, laboratuvar tanısı, adli tıp, ziraat ve birçok başka disiplinlerde de temel olmuştur.

Sorular

1. Glikolizde, TCA döngüsünde ve elektron transportunda, bir mol glukoz başına kaç mol ATP oluşur? Bunlardan hangileri anaerob, hangileri aerob şartlarda gerçekleşir? Hangisi daha etkindir?
2. Konak (insan) dokusuna zararlı olan anaerob fermentasyon ürünleri nelerdir (örn., *C. perfringens*)?
3. log fazında üremede bakteri sayısını hesaplamak için (N_t, (t) süresi sonunda elde edilen bakteri sayısı, t/d ikilenme zamanı ile bölünen zaman ve N_0 ilk bakteri sayısı olmak üzere);

$$N_t = N_0 \infty 2^{t/d}$$

eşitliği kullanılıyorsa, ikilenme zamanı 20 dakika ve ilk bakteri inokülumu 1000 bakteri olan bir kültürde 4 saat sonra kaç bakteri olur?
4. Bir plazmidin temel özellikleri nelerdir?
5. Bakteriyel gen ekspresyonunun regülasyonu için, özgül örnekler kullanarak, iki mekanizma anlatınız.
6. Hangi tip mutasyonlar DNA'yı etkiler ve bu tip mutasyonlardan sorumlu olan ajanlar nelerdir?
7. Bakteri hücresi tarafından genetik materyal değişiminde kullanılan mekanizmalar nelerdir? Her mekanizmayı kısaca açıklayınız.
8. Moleküler biyoteknolojinin tıpta kullanım alanlarını, tanı amaçlı kullanımına da değinerek, tartışınız.

Kaynakça

Alberts B: Molecular Biology of the Cell, 4th ed. New York, Garland, 2002.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L: Biochemistry, 6th ed, New York, WH Freeman, 2006.

Lewin B: Genes IX. Sudbury, Mass, Jones and Bartlett, 2007.

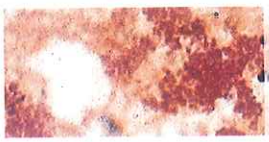
Lodish H, et al: Molecular Cell Biology, 6th ed. New York, WH Freeman, 2007.

Nelson DL, Cox M: Lehninger Principles of Biochemistry, 4th ed. New York, Worth, 2004.

Patel SS, Rosenthal KS: Microbial adaptation: Putting the best team on the field. Infect Dis Clin Pract 15:330-334, 2007.

Watson JD, et al: Molecular Biology of the Gene, 4th ed. Menlo Park, Calif, Benjamin-Cummings, 1987.

Weigel LM, et al: Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. Science 302:1569-1571, 2003.



4

Viral Sınıflandırma, Yapı ve Replikasyon

Çeviren: Mehmet Yapar

Virüsler, ilk olarak "filtre edilebilir" ajanlar şeklinde tanımlanmışlardır. Çünkü, küçük olmaları bakteriler için hazırlanan filtrelerden kolaylıkla geçebilmelerini sağlamıştır. Çoğu bakteri, mantar ve parazitin aksine, **virüsler zorunlu hücre içi paraziti** olup üremeleri için konak hücrenin biyokimyasal mekanizmasına ihtiyaçları vardır. *Ayrıca yeni virüslerin oluşması, ikiye bölünme yoluyla değil, virüse ait komponentlerin hücre içinde bir araya gelmesiyle gerçekleşmektedir* (Kutu 4-1 ve 4-2).

En basit virüsler, koruyucu bir protein kabuk ve bazılarında ilaveten membran içine paketlenmiş deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asitten (RNA) oluşmaktadır (Şekil 4-1). Virüslerin, konak hücreden bağımsız olarak, enerji veya substrat oluşturma kapasiteleri yoktur, kendi proteinlerini sentezleyemezler ve genomlarını kopyalayamazlar. Hücrenin biyosentez mekanizmasını kullanabilmesi için, hücredeki biyokimyasal işlevlere adapte olması gereklidir.

İnsanları ve diğer konakları enfekte edebilmesi için virüslerin fizik yapısı ve genetiği, mutasyonlarla ve seleksiyonla en uygun hale getirilmiştir. Bunu gerçekleştirmek için virüs, potansiyel olarak sert çevre şartlarından geçerek bulaşma kapasitesinde olmalı, deri veya diğer koruyucu bariyerleri geçebilmeli, replikasyon için hücrenin biyokimyasal mekanizmasına adapte olmalı ve konağın immün yanıtından kaçabilmelidir.

Bir virüsün yapısı (büyüklük ve morfoloji) ve genetiği (nükleik asit cins ve yapısı) hakkındaki bilgiler, o virüsün nasıl replike olduğu, nasıl yayıldığı ve nasıl hastalık yaptığı hakkındaki ayrıntıları öğrenmemizi sağlar. Bu bölümde sunulan görüşler, spesifik virüslerin tartışıldığı ileriki bölümlerde daha ayrıntılı bir şekilde tekrarlanmıştır.

Sınıflandırma

Virüsler, yapısal olarak basit ve küçük parvovirüs ve pikornavirüslerden, büyük ve kompleks yapılı poksvirüs ve herpesvirüslere kadar geniş bir yelpazede sıralanmaktadır. İsimleri, viral özelliklerini, ilişkili oldukları hastalıkları hatta ilk izole edildikleri doku veya coğrafik bölgeyi bile tanımlayabilmektedir. **Picornavirus** (*pico*, "küçük"; *rna*, "ribonükleik asit") veya **togavirus** (*toga*, Yunanca "manto", virüsü kuşatan membran zarf anlamında) gibi isimler virüsün yapısını tarif etmektedir. **Retrovirus** (*retro*, "ters") RNA kalıbından DNA sentezleyen virüs anlamında kullanılırken, *poxvirus* ismi üyelerinden biri çiçek hastalığına yol açtığı için verilmiştir. **Adenovirus** (*adenoidler*) ve **reovirus** (respiratory, enteric, orphan) isimlendirmeleri de ilk izole edildikleri vücut bölgelerine göre yapılmıştır. Reovirus spesifik bir hastalıkla ilişkilendirmeden önce keşfedildiği için "orphan-yetim" virüs anlamında isimlendirilmiştir. Norwalk virüs Norwalk, Ohio şehrine; Coxsackievirus Coxsackie, New York şehrine; ve birçok togavirüsler, arenavirüsler, bunyavirüsler ilk izole edildikleri Afrika şehirlerine göre isim almıştır.

Virüsler yaptıkları hastalıklara (örn., hepatit), hedef organına, bulaşma şekline (örn., enterik, solunumsal) veya vektörüne (örn., arbovirüsler: arhtropod-borne virus) göre gruplandırılabilmektedir (Kutu 4-3). *En tutarlı ve yeni sınıflandırma şekli, büyüklük ve morfoloji (örn., zarflı, zarfsız) gibi fiziksel ve biyokimyasal özelliklerine, genom tipine ve replikasyon şekline* (Şekil 4-2 ve 4-3) *göre yapılmaktadır*. İnsanlarda hastalık yapan DNA virüsleri yedi aileye bölünmüştür (Tablo 4-1 ve 4-2). RNA virüslerinde ise en az 13 aile vardır (Tablo 4-3 ve 4-4).

Viryon Yapısı

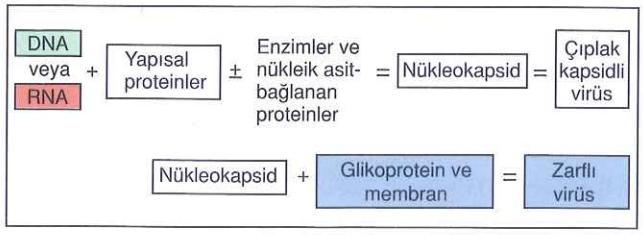
Viryonlar için büyüklük ölçüsü nanometredir (nm). Klinik olarak önemli virüsler 18 nm'den (parvovirüsler) 300 nm'ye (poksvirüsler) kadar değişmektedir (Şekil 4-4). Sondakiler hemen hemen ışık mikroskobuyla görünebilir olup *Staphylococcus*

Kutu 4-1. Bir Virüsün Tanım ve Özellikleri

Virüsler filtre edilebilir ajanlardır.
Virüsler zorunlu hücre içi parazitidirler.
Virüsler konak hücre olmaksızın enerji ve protein sentezleyemezler.
Viral genom RNA veya DNA olabilir, ancak her ikisi birden bulunmaz.
Virüsler çıplak bir kapsid veya zarflı yapıda olabilir.
Viral yapılar toplanırlar, "bölünme" ile çoğalmazlar.

Kutu 4-2. Viral Özelliklerin Sonuçları

Virüsler canlı değildirler.
Virüsler doğadaki varlıklarını sürdürmek için enfeksiyöz olmak zorundadırlar.
Virüsler kendi yapıtaşlarını oluşturmak için (viral mRNA, protein ve genomun kopyası) konak hücre işlevlerini kullanmak zorundadır.
Virüsler hücre tarafından sağlanamayan gerekli işlevleri kodlamak zorundadır.
Viral komponentler kendiliğinden toplanıp birleşmek zorundadır.

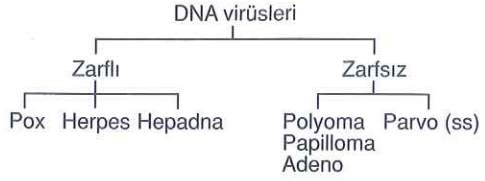


Şekil 4–1. Temel viryon komponentleri

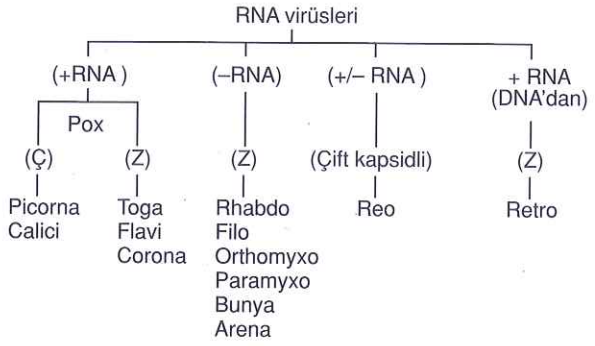
Kutu 4-3. Virüslerin Sınıflandırılma ve İsimlendirilme Anlamları

Yapı: büyüklük, morfoloji ve nükleik asit (örn., Picornavirus [küçük RNA], togavirus)
Biyokimyasal özellikleri: yapı ve replikasyon* biçimi
Hastalık: örneğin ensefalit ve hepatit virüsleri
Bulaşma yolu: örneğin arbovirüsler böceklerle bulaşır
Konak hücre (konak aralığı): hayvan (insan, fare, kuş), bitki, bakteri
Doku veya organ tropizmi: örneğin Adenovirus ve enterovirüs

** Virüslerin taksonomik olarak sınıflandırılmasında kullanılan yeni metoddur*



Şekil 4–2. DNA virüsleri ve morfolojileri. Viral familyalar viryonun genom yapısı ve morfolojisi ile belirlenmiştir.



Şekil 4–3. RNA virüsleri, genom yapıları ve morfolojileri. Viral familyalar viryonun genom yapısı ve morfolojisi ile belirlenmiştir. Ç, çıplak kapsid; Z, zarflı.

bakterisinin yaklaşık dörtte biri kadardır. Daha büyük viryonlar daha büyük genom taşıyabildikleri için daha fazla protein kodlarlar ve genellikle daha karmaşık yapıdadırlar.

Bir **viryon** (virüs partikülü), bir protein kılıf (**kapsid**) veya membran (**zarf**) içine paketlenmiş bir nükleik asitten oluşmaktadır (Şekil 4-5). Viryon içinde, bazı temel aksesuar enzimler veya hücre içinde replikasyonu kolaylaştıracak diğer proteinler de bulunabilir. Kapsid veya nükleik aside bağlanan proteinler **nükleokapsid** oluşturacak şekilde genomla birleşik olabilir. Nükleokapsid viryonun kendisini oluşturabilir veya bir zarfla çevrili olabilir.

Virüs genomu ya DNA ya da RNA'dır. DNA, tek veya çift zincirli, lineer (düz) veya sirküler (halkasal) olabilir. RNA, ya pozitif polariteli (+) (mesajcı RNA [mRNA] gibi) veya negatif polariteli (-) (negatif fotoğraf benzeri); çift zincirli (+/-) veya ambisens (RNA'ya uç uca bağlanmış + ve – bölgeler içerecek şekilde) olabilir. RNA genomu, bir veya daha fazla geni kodlayan ayrı ayrı parçalar şeklinde segmentlere ayrılmış da olabilir.

Tablo 4–1. DNA Virüsleri ve Bazı Önemli Üyeleri

Aile	Üyeler*
POXVIRIDAE†	*Smallpox virus,* vaccinia virus, monkeypox, molluscum contagiosum
Herpesviridae	*Herpes simplex virus* tip 1ve 2, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, 7 ve 8
Adenoviridae	*Adenovirus*
Papilloma viridae	*Papilloma virus*
Polyoma viridae	*JC virus,* BK virus, SV40
Hepadnaviridae	*Hepatitis B virus*
Parvoviridae	*Parvovirus B19,* adeno-associated virus

**İtalik yazılmış olanlar önemlidir veya familyanın prototipidir.*
† Yazının büyüklüğü virüsün nispeten büyüklüğünü göstermektedir.

Tablo 4–2. İnsan DNA Virüslerinin Özellikleri

	Genom*			Viryon	
Aile	Moleküler Ağırlık X 10^6 Dalton	Yapı	Şekil	Büyüklük (nm)	DNA polimeraz†
Poxviridae	85-140	ds, lineer	Tuğla şeklinde, zarflı	300x240x100	+©
Herpesviridae	100-150	ds, lineer	İkozahedral, zarflı	Kapsid, 100-110 Zarf, 120-200	+
Adenoviridae	20-25	ds, lineer	İkozahedral	70-90	+
Hepadnaviridae	1.8	ds, sirküler§	Kübik, zarflı	42	+‡‖
Polyoma ve papilloma viridae	3-5	ds, sirküler	İkozahedral	45-55	-
Parvoviridae	*1.5-2.0*	*ss, lineer*	*İkozahedral*	*18-26*	-

ds, çift zincirli; ss tek zincirli
** Genom her zaman tek bir moleküldür.*
† Virüs tarafından kodlanan polimeraz.
‡ Viryonda taşınan polimeraz.
§ Genomun büyük bir kısmı sirkülerdir, ancak tek zincirli alan içermektedir.
‖ Revers transkriptaz.

Tablo 4–3. RNA Virüs Aileleri ve Bazı Önemli Üyeleri

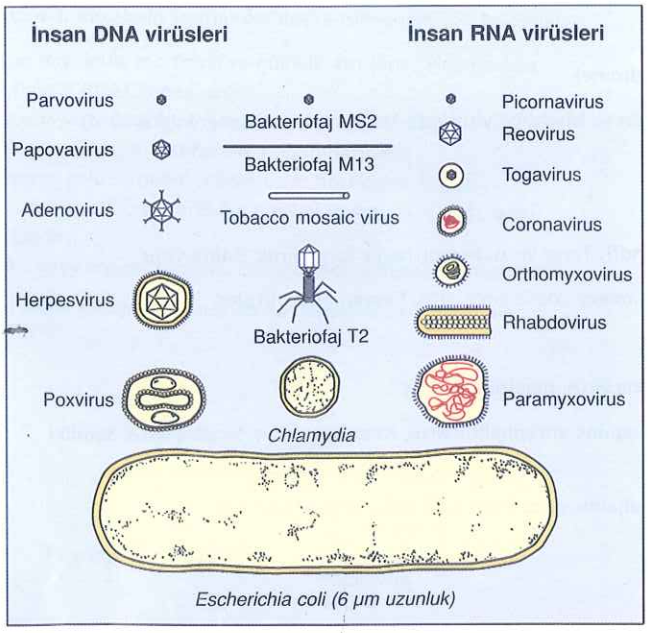
Aile†	Üyeler*
PARAMYXOVIRIDAE	Parainfluenza virus, Sendai virus, *measles virus,* mumps virus, respiratory syncytial virus, metapneumovirus
ORTHOMYXOVIRIDAE	*İnfluenza virus* tip A, B, C
CORONAVIRIDAE	*Coronavirus,* SARS (severe acut respiratory syndrome)
Arenaviridae	*Lassa fever virus,* Tacaribe virüs kompleksi (Junin ve Machupo virüsleri), lymphocytic coriomeningitis virus)
Rhabdoviridae	*Rabies virus,* vesicular stomatitis virus
Filoviviridae	*Ebola virus,* Marburg virus
Bunyaviridae	*California encephalitis virus,* LaCrosse virus, sandfly fever virus, hemorrhagic fever virus, Hanta virus
Retroviridae	Human T-cell leukemia virus tip I ve II, *human immunodeficiency virus,* hayvan onkovirüsleri
Reoviridae	*Rotavirus,* Colorado tick fever virus
Picornaviridae	Rhinovirus'ler, *poliovirus,* echovirus'ler, coxsackie virus, hepatitis A virus
Togaviridae	*Rubella virus,* western, eastern ve Venezuelan equine encephalitis virus, Ross River virus, Sindbis virus, Semliki Forest virus
Flaviviridae	*Yellow fever virus,* dengeu virus, St.Louis encephalitis virus, West Nile virus, hepatitis C virus
Caliciviridae	*Norwalk virus,* calicivirus
Delta	Delta ajanı

**İtalik yazılmış olanlar önemlidir veya familyanın prototipidir.*
† Yazının büyüklüğü virüsün nispeten büyüklüğünü göstermektedir.

Tablo 4–4. İnsan RNA Virüslerinin Özellikleri

	Genom*			Viryon		
Aile	Moleküler Ağırlık X 10^6 Dalton	Yapı	Şekil*	Büyüklük (nm)	Viryonda polimeraz	Zarf
Paramyxoviridae	5-7	ss, —	Küresel	150-300	+	+
Orthomyxoviridae	5-7	ss, —, seg	Küresel	80-120	+	+
Coronaviridae	6-7	ss, +	Küresel	80-130	-	+†
Arenaviridae	3-5	ss, —, seg	Küresel	50-300	+	+†
Rhabdoviridae	4-7	ss, —	Mermi-şeklinde	180 x 75	+	+
Filoviridae	4-7	ss, —	Filamentöz	800 x 80	+	+
Bunyaviridae	4-7	ss, —	Küresel	90-100	+	+†
Retroviridae	2 x (2-3)‡	ss, +	Küresel	80-110	+§	+
Reoviridae	11-15	ds, seg	İkozahedral	60-80	+	-
Picornaviridae	2.5	ss, +	İkozahedral	25-30	-	-
Togaviridae	4-5	ss, +	İkozahedral	60-70	-	+
Flaviviridae	4-7	ss, +	Küresel	40-50	-	+
Caliciviridae	2,6	ss, +	İkozahedral	35-40	-	-

ds, çift zincirli; seg, segmentli; ss, tek zincirli; + veya –, tek zincirli nükleik asitin polaritesi
** Bazı zarflı virüslerde çok pleomorfiktir (bazen filamentöz).*
† Matriks proteini yoktur.
‡ Genom, iki adet idantik tek zincirli RNA molekülünden oluşur.
§ Revers transkriptaz.

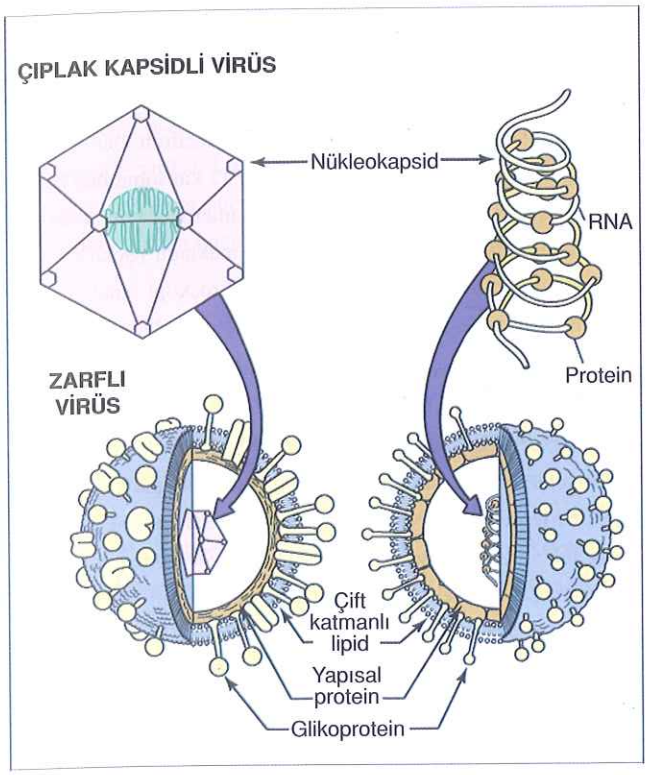


Şekil 4–4. Virüsler ve bakterilerin büyüklüklerinin karşılaştırılması *(Upjohn Company, Kalamazoo, Mich. izniyle)*

Bilgisayarlarda bulunan çeşitli tipte bellek komponentlerine benzer şekilde, nükleik asitin tüm bu formları da virüsün genetik bilgilerini sürdürmekte ve taşımaktadır. Genom ne kadar büyükse o kadar fazla bilgi (gen) taşımakta ve o kadar büyük bir kapsid veya zarf gerekmektedir.

Virüsün dış membranı **kapsid** veya **zarf**dır. Bu yapıların görevi, virüsün bir konaktan diğerine geçişinde veya konak içindeki yayılışında, paketleme, koruma ve kargo işlevi yapmaktır. Kapsid ve zarfın dış yüzeyinde bulunan yapılar, **viral bağlanma proteini (VAP)** aracılığı ile virüsle hedef hücre arasındaki etkileşimi sağlar. Bu dış paketin uzaklaştırılması virüsün inaktive olmasına neden olur. Bu yapılara karşı oluşan antikorlar virüs enfeksiyonunu önlemektedir.

Kapsid sert çevre koşullarına dayanabilen katı bir yapıdadır. Çıplak kapsidli virüsler kuruluğa, asitlere ve deterjanlara genellikle daha dayanıklıdırlar ki enterik kanalın asit ve safrası da bunlar arasındadır. Bu virüslerin çoğu fekal-oral yolla bulaşmakta ve kanalizasyonlarda bile varlığını sürdürebilmektedir.



Şekil 4–5. Çıplak kapsidli virüslerin yapısı *(üst sol)* ve içeren zarflı virüsler; ikosahedral nükleokapsidli *(sol)* veya helikal ribonükleokapsidli *(sağ)* zarflı virüslerin yapısı. Helikal ribonükleokapsid RNA genomu kaynaklı proteinlerden oluşur.

Zarf, lipid, protein ve glikoproteinlerden oluşmaktadır. Zarfın membranöz yapısı sadece su içeren ortamlarda korunabilir. Kuruluk, asit ortamlar, deterjanlar, eter gibi çözücüler ile kolaylıkla tahrip edip virüsü inaktive etmek mümkündür. Bu nedenle zarflı virüsler ıslak kalmalıdır. Genellikle sıvılarla, solunumsal damlacıklarla, kanla ve dokularla bulaşır. Birçoğu gastrointestinal kanalın sert koşullarına dayanamaz. Viryon yapısının viral özelliklere olan etkisi kutu 4-4 ve 4-5'de özetlenmiştir.

Kapsid Virüsler

Viral kapsid, daha büyük üniteler şeklinde bir araya gelmiş alt proteinlerden oluşmaktadır. Kapsidin komponentlerinin tümü, düzgün bir şekilde bir arada durmaların ve daha büyük bir ünite şeklinde toplanmalarını sağlayan kimyasal özelliklere sahiptir. Yapısal proteinler **alt üniteler** şeklinde, bunlar da **protomerler**, **kapsomerler** (elektron mikroskopta ayrılabilen) şeklinde ve nihayet ayırt edilebilir **prokapsid** veya **kapsid** şeklinde bir araya gelmişlerdir (Şekil 4-6). Prokapsidin bulaşabilen kapsid şekline gelmesi için daha ileri işleme tabi tutulması gereklidir. Bazı virüslere kapsid genom çevresinde oluşturulur, bazılarında ise boş kabuk (prokapsid) şeklinde oluşturulup genomla doldurulur.

En basit viral yapılar simetrik olup **helikal** ve **ikozahedral** şekillerdedir. Helikal şekiller çubuk gibi görünürken, ikozahedronlar simetrik subünitelerden oluşmuş bir küreye yakındır (Şekil 4-7). Simetrik olmayan kapsidler kompleks şekilleri oluştururlar ve bazı bakteriyel virüslerle (fajlar) ilişkilidir.

Helikal simetrili virüse tipik örnek tütün mozaik virüsüdür. Kapsomerleri RNA genomu üzerinde toplanmış ve genom uzunluğu boyunca yayılmıştır. Kapsomerler RNA'yı sarar ve

Kutu 4-4. Viryon Yapısı: Çıplak Kapsid

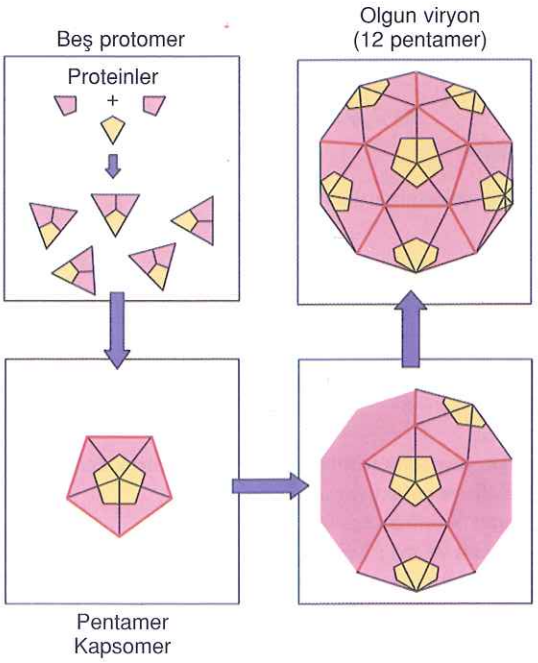
Komponentleri
Protein
Özellikleri*
Aşağıdaki çevresel şartlara dayanıklılık
Isı
Asit
Proteazlar
Deterjanlar
Kurutma
Hücre lizisi ile serbest kalır
Sonuçlar*
Kolaylıkla yayılabilir (cisimler, eller, tozlar, küçük damlacıklar)
Kuruyabilir ve enfektivitesini korur
Bağırsağın olumsuz koşullarına dayanabilir
Deterjanlara ve zayıf kanalizasyon sanitasyonuna dayanabilir
İmmün koruma için antikor yeterli olabilir

**İstisnai durumlar vardır*

Kutu 4-5. Viryon Yapısı: Zarflı

Komponentleri
Membran
Lipidler
Proteinler
Glikoproteinler
Özellikleri*
Çevresel şartlara dayanıksız-aşağıdaki şartlarda parçalanabilir
Asit
Deterjanlar
Kurutma
Isıtma
Replikasyon sırasında hücre membranını değiştirir
Tomurcuklanma ve hücre lizisi ile serbest kalır
Sonuçlar*
Islak kalmalıdır
Gastrointestinal kanalda yaşamını sürdüremez
Büyük damlacıklar, sekresyonlar, organ nakilleri ve kan transfüzyonlarıyla yayılır
Yayılma için hücreyi öldürmesi gerekmez
Korunma ve kontrol için antikor ve hücresel immünite gerekebilir
İmmünpatogeneze yol açan aşırı duyarlılık ve inflamasyona neden olur

**İstisnai durumlar vardır*

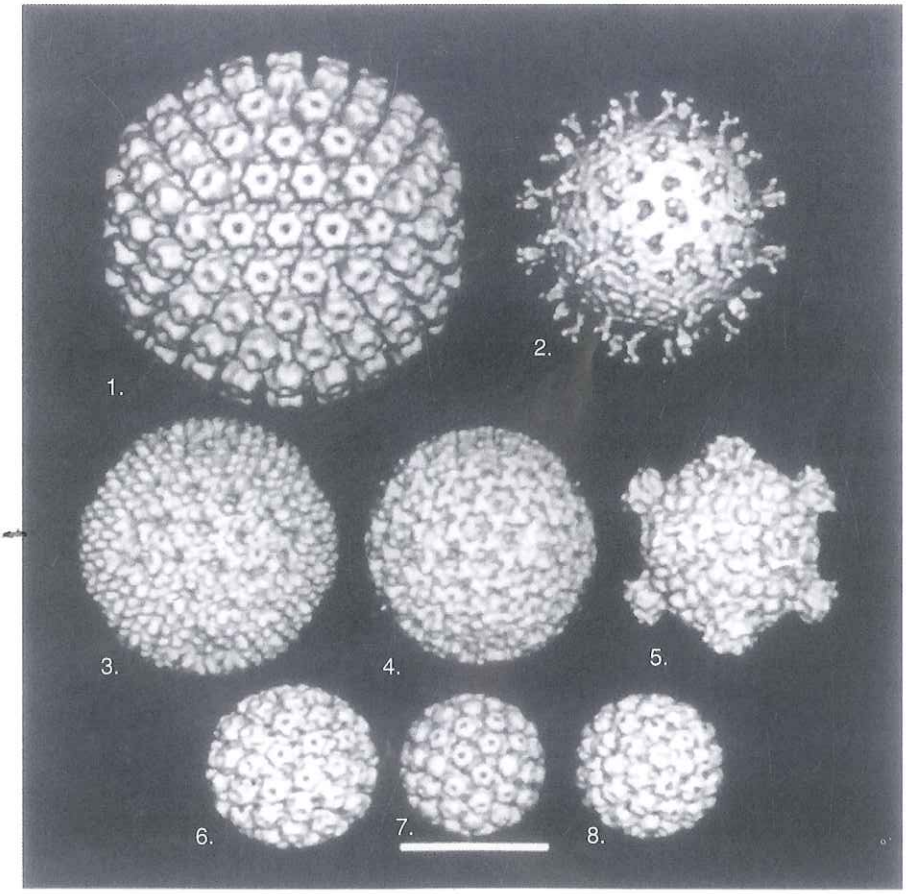


Şekil 4–6. Bir pikornavirüsde ikozahedral kapsidin toplanması. Proteinler altüniteleri, bunlar da protomerleri, kapsomerleri ve boş prokapsidi oluştururlar. (+) RNA'nın girmesiyle de son kapsid şekli meydana gelir.

korurlar. Helikal nükleokapsid yapısı zarflı negatif-zincirli RNA virüslerinin çoğunda gözlenmektedir (Şekil 58-1).

Basit ikozahedron yapı pikornavirüs ve parvovirüsler gibi küçük virüslerde görülmektedir. Bir ikozahedron her biri beş parçalı simetrili (**pentamer** veya **penton**) 12 kapsomerden oluşur. Pikornavirüslerde her pentamer beş protomerden, bunlar da dört ayrı proteinin yaptığı üç alt üniteden oluşmaktadır (Şekil 4-6). X-ray kristallografisi ve kriyoelektron mikroskopi analizleri ile pikornavirüslerin kapsid yapısı moleküler düzeyde ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda kanyon-benzeri yarıklar görülmüştür. Bunlar, virüsün hedef hücrenin yüzey reseptörlerine bağlanmasını sağlayan "kenetlenme bölge"leridir (Şekil 56-2).

Daha büyük kapsidler, pentonların uç noktalarına farklı yapıda kapsomerlerin girmesiyle oluşmaktadır. Bu kapsomerlerde altı komşuluk vardır (**hekzonlar**). Bu yapı ikozahedronu genişletir ve bu nedenle **ikozadeltahedron** olarak isimlendirilir. Bu yapının büyüklüğü, pentonlar arasındaki yüzeylere ve kenarlara giren hekzonların sayısıyla orantılıdır. Örneğin bir futbol topu *ikozadeltahedron*dur. Herpesvirus nükleokapsidi 12 penton 150 hekzondan oluşur. Adenovirus kapsidi 12 penton 240 hekzondan oluşan 252 kapsomer içerir. Adenovirüslerin her bir pentonuna uzun bir fiber yapı tutunmuştur ve bu yapı hedef hücreye



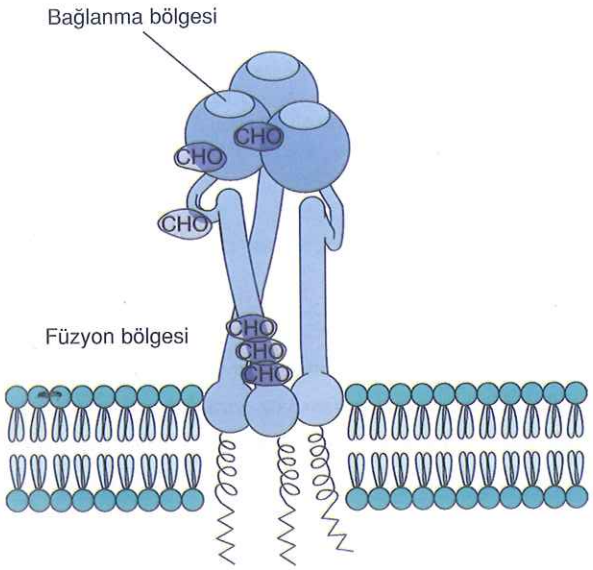
Şekil 4–7. Bazı ikozahedral kapsidlerin kriyoelektron mikroskopi ve bilgisayar tarafından yeniden yapılmış üç boyutlu görünümleri. Bu şekiller kapsidlerdeki simetriyi ve kapsomerleri göstermektedir. Herpesvirüslerde ve papovavirüslerde genom, kapsomerler üzerindeki deliklerden virüsün toplanması sırasında içeri sokulmaktadır. 1, at herpesvirüs nükleokapsidi; 2, maymun rotavirüsü; 3, reovirus tip 1(Lang) viryonu; 4, ara altviral partikül (reovirus); 5, çekirdek (iç kapsid) partikülü (reovirus); 6, human papillomavirus tip 19; 7, fare polyomavirus; 8, cauliflower mosaic virus. Çubuk=50 nm. *(Dr. Tim Baker, Purdue University, West Lafayette, Ind. izniyle)*

tutunmayı sağlayan viral bağlanma proteini (VAP) olarak fonksiyon görüp tipe özgü antijeni oluşturmaktadır (Şekil 52-1). Reovirüslerde, her bir tepe noktasında kısmen yayılmış fiber benzeri proteinleri bulunan çift ikozahedral kapsid bulunmaktadır. Dış kapsid, virüsü koruyup gastrointestinal kanaldan virüsün alınmasını ve hedef hücreye girmesini sağlarken, iç kapsid, RNA sentezi için gerekli enzimleri taşımaktadır (Şekil 4-7 ve 61-2).

Zarflı Virüsler

Viryon zarfı lipidlerden, proteinlerden ve glikoproteinlerden oluşmaktadır (Şekil 4-5 ve kutu 4-5). Hücre membranına benzer bir yapısı vardır. Hücresel zardan kaynaklanmasına rağmen viral zarfta hücresel proteinler nadiren bulunur. Çoğu zarflı virüsler yuvarlak veya çok şekillidir (zarflı virüslerin tam listesi için Şekil 4-2 ve 4-3'e bakınız). Bunlardan ayrı olarak poksvirüslerde kompleks bir içyapı ve tuğla benzeri bir dış yapı, rabdovirüslerde ise mermi şekli gözlenmektedir.

Çoğu viral glikoproteinlerde asparagin-bağlı (N-bağı) karbonhidrat bulunmakta ve zarfın içinden geçerek viryon yüzeyinden dışarı doğru uzamaktadır. Birçok virüste bu çivi gibi gözükmektedir (Şekil 4-8). Çoğu glikoproteinler hedef hücreye bağlanma kapasitesi olan **VAP**'lar olarak iş görmektedir. Eritrositlere bağlanan VAP'lara **hemaglütinin (HA)** denir. Bazı glikoproteinlerin diğer fonksiyonları da vardır. Ortomiksovirüslerde (influenza) bulunan nöraminidaz, herpes simpleks virüs glikoproteinleriyle ilişkili olan Fc ve C3b reseptörleri veya paramiksovirüslerin füzyon glikoproteinleri bunlara örnek verilebilir. Glikoproteinler ve özellikle de VAP'lar, koruyucu immüniteyi indükleyen major antijenlerdir.



Şekil 4–8. İnfluenza A virüsünün çivimsi hemaglütinin glikoproteininin şematik yapısı. Hücre reseptörüne bağlanma bölgesi proteinin yüzeyindedir. Hafif asidik şartlarda hemaglütinin değişerek "füzyon bölgesi"ndeki hidrofobik dizi ortaya çıkar. CHO, N-bağlı karbonhidrat bağlanma alanı. *(Schlesinger MJ, Schlesinger S: Domains of virus glycoproteins. Adv Virus Res 33:1-44, 1987'den modifiye edilmiştir)*

Togavirüslerin zarfı, pozitif–zincir RNA genomu içeren ikozahedral bir nükleokapsidi kuşatmıştır. Zarf üzerinde, ikozahedral kapside tutunan ve iki veya üç altüniteden oluşan çivimsi glikoproteinler vardır. Bu oluşum zarfın sıkı bir şekilde yapışıp (streç film gibi) ikozahedral yapının şeklini almasına ve kriyoelektron mikroskopta farkedilebilmesine neden olmaktadır.

Tüm negatif zincirli RNA virüsleri zarflıdırlar. Ortomiksovirüslerde, paramiksovirüslerde ve rabdovirüslerde RNA-bağımlı RNA polimerazın komponentleri, helikal nükleokapsid yapısındaki (-) RNA genomuna bağlıdırlar (Şekil 4-5). Bu enzimler virüs replikasyonunu başlatmak için gerekli olup genomla olan ilişkileri bunların hücre içine girişini sağlamaktadır. Zarfın iç kısmını döşeyen matriks proteinleri ribonükleokapsidin viryon şekline toplanmasını kolaylaştırır. Influenza A (orthomyxovirus) segmentli genoma sahip virüslere bir örnektir. Bunun zarfı matriks proteinleriyle kaplanmış olup iki glikoproteine sahiptir: bir VAP olan hemaglütinin ve nöraminidaz (NA)(Şekil 59-1). Bunyavirüslerde matriks proteinleri yoktur.

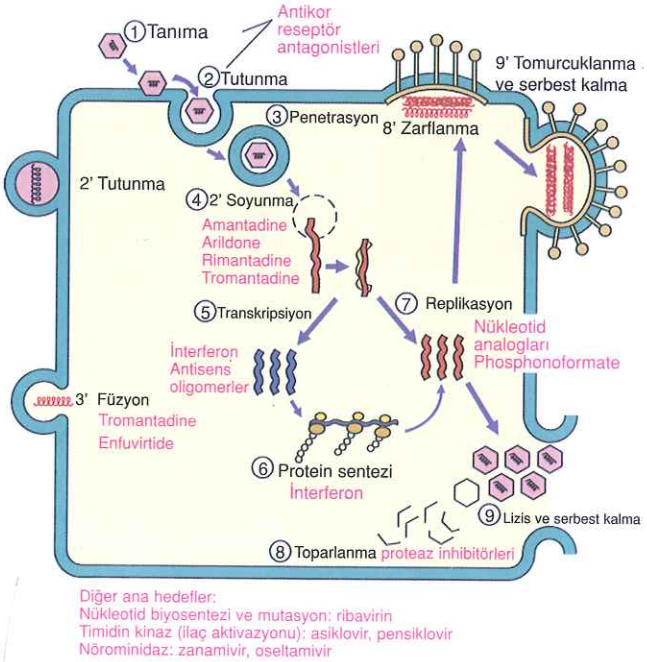
Herpesvirüslerin zarfı torbaya benzer şekilde olup ikozadeltahedral bir nükleokapsidi çevreler (Şekil 59-1). Virüse bağlı olarak 11 kadar glikoprotein içerebilir. Nükelokapsid ile zarf arasındaki boşluğa **tegument** denir. Burada enzimler, diğer proteinler ve viral enfeksiyonu kolaylaştıran mRNA bile bulunur.

Poksvirüsler büyük, kompleks yapılı, tuğla biçimli zarflı virüslerdir (Şekil 54-1). Zarf, dambıl şekilli ve DNA içeren çekirdek yapıyı, lateral cisimcikleri, fibrilleri, mRNA sentezi için gerekli olan birçok enzim ve proteinleri kuşatır.

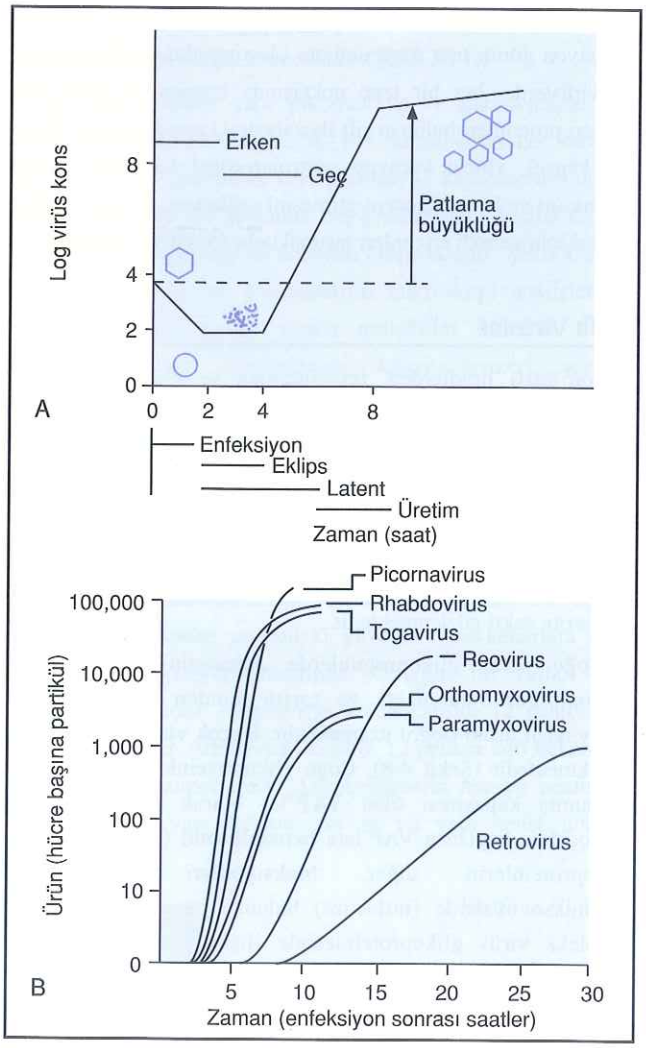
Viral Replikasyon

Replikasyonun ana basamakları tüm virüslerde aynıdır (Şekil 4-9 ve kutu 4-6). Hücre burada adeta bir fabrika gibi olup virüsün proteinleri ve genomun replikasyonu için gerekli olan substratları, enerjiyi ve mekanizmaları sağlamaktadır. Hücrenin sağlayamadığı işlemler virüs tarafından kodlanmaktadır. Virüsün bu adımları geçmesi ve hücrenin sınırlamalarını aşması viral genom ve viryon yapısı (zarflı olup olmadığı) ile sağlanmaktadır. Örnekler Şekil 4-12 ve 4-14'de gösterilmiştir.

Viral replikasyon birkaç basamağa ayrılır. Enfeksiyonun **erken dönem**inde virüs uygun hücreyi tanır ve tutunur, plazma membranına penetre olur ve hücre tarafından içeri alınır, genomu sitoplazmaya bırakılır (soyunma) ve gerekirse genom hücre çekirdeğine girer. **Geç dönem**, viral genomun replikasyonu ve



Şekil 4–9. Viral replikasyonun genel şeması. Zarflı virüslerin alternatif giriş (3), toplanma ve çıkış yolları vardır. Viral replikasyonun çeşitli basamaklarına etkili olan antiviral ilaçlar mor renkte gösterilmiştir.



Şekil 4–10. A, Hücre lizisi ile serbest kalan bir virüsün tek döngülük üreme eğrisi. Farklı evreler, görünebilir viral partiküllerin (eklips periyodu), ortamdaki enfeksiyöz virüslerin (latent periyot), veya makromolekül sentezinin (erken/geç fazlar) varlığı veya yokluğu ile belirlenmektedir. B. Büyüme eğrisi ve patlama büyüklüğü. *(A Davis BD, et al: Microbiology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1990; B White DO, Fenner F: Medical Virology, 3rd ed. New York, Academic, 1986'dan modifiye edilmiştir.)*

makromoleküllerinin senteziyle başlar, viral toparlanma ve salınmayla devan eder. Viral genomun zarfından veya kapsidinden soyunması enfektivitesini ve görünebilir yapısını bozar. Bu dönem eklips periyodudur. **Eklips periyodu** adeta bir güneş tutulması gibi toparlanma sonucu yeni viryonların ortaya çıkmasıyla sona erer. Hücre dışı enfeksiyöz virüslerin görünmediği **latent periyot** ise eklips periyodunu içerir ve yeni virüslerin salınımı ile sona erer (Şekil 4-10). Her enfekte olmuş hücre 100.000 kadar virüs partikülü üretebilir, ancak bunların sadece %1-10 kadarı enfeksiyözdür. Nonenfeksiyöz partiküller mutasyonlar veya viryon üretimi ve toparlanması sırasındaki hatalar sonucu oluşurlar. Hücre başına enfeksiyöz virüs sayısı veya **patlama büyüklüğü** ve virüsün üretimi için gerekli olan tek döngü zamanı, virüsün ve konak hücrenin özelliklerine göre değişmektedir.

Kutu 4-6. Viral Replikasyon Basamakları

1. Hedef hücrenin tanınması
2. Tutunma
3. Giriş
4. Soyunma
5. Makromoleküler sentez
   a. Erken mRNA ve yapısal olmayan proteinlerin sentezi: enzimler ve nükleik asit-bağlanan proteinlerin genleri
   b. Genomun replikasyonu
   c. Geç mRNA ve yapısal proteinlerin sentezi
   d. Proteinin sentez sonrası modifikasyonu
6. Virüsün toplanması
7. Zarflı virüslerin tomurcuklanması
8. Virüsün serbest kalması

Hedef Hücrenin Tanınması ve Tutunma

Hücre yüzeyindeki reseptörlere VAP'ların veya viryon kapsidinin yüzeyindeki yapıların (Tablo 4-5) bağlanması, hücrenin hangi virüs tarafından enfekte edilebileceğini ilk belirleyen hususdur. *Hücre yüzeyinde bulunan virüs reseptörleri proteinler,*

Tablo 4–5. Viral Bağlanma Proteinleri Örnekleri

Aile	Virüs	VAP
Picornaviridae	Rhinovirus	VP1-VP2-VP3 kompleksi
Adenoviridae	Adenovirus	Fiber proteini
Reoviridae	Reovirus	σ-1
	Rotavirus	VP7
Togaviridae	Semliki Forest virus	E1-E2-E3 kompleks gp
Rhabdoviridae	Rabies virus	G protein gp
Orthomyxoviridae	Influenza A virus	HA gp
Paramyxoviridae	Measles virus	HA gp
Herpesviridae	Epstein-Barr virus	gp350 ve gp220
Retroviridae	Murine leukemia virus	gp70
	Human immunodeficiency virus	gp120

gp, glipoprotein; HA, hemaglütinin; VAP, viral bağlanma proteini.

glikoprotein üzerindeki karbonhidratlar veya glikolipidler olabilir. Virüslerin bağlandığı ve spesifik hücrelerde bulunan reseptörler bazı türlerle sınırlı olabilir (**konak aralığı**) (örn., insan, fare). Duyarlı hedef hücreler **doku tropizmini** belirler (örn., nörotropik, lenfotropik). Bir herpesvirüs olan Epstein-Barr virus insan B lenfositlerinde bulunan C3d reseptörüne (CR2) bağlandığı için çok sınırlı bir konak aralığına ve tropizmine sahiptir. B19 parvovirus eritroid prekürsör hücrelerdeki globosid (kan grubu P antijeni) reseptörüne bağlanır.

Kapsid virüsler için bağlanma yapıları, kapsidin bir parçası veya kapsid yüzeyinde bulunan bir protein olabilir. Rhinovirus 14 gibi pikornavirüslerde bulunan kanyonlar hücre yüzeyinde bulunan hücreler arası adhezyon molekülünün (ICAM-1) bir bölümünün gireceği "anahtar deliği" görevi görmektedir. Adenovirüslerde bulunan fiberler ve reovirüslerin kapsid tepelerindeki σ-1 proteinleri özel hücrelerce eksprese edilen reseptörlerle etkileşime girmektedir.

VAP'lar zarflı virüslerin özel glikoproteinleridir. Influenza A virus HA glikoproteini birçok hücre tarafından eksprese edilen sialik asitlere bağlanmaktadır, bu yüzden geniş bir konak aralığı ve doku tropizmi vardır. Benzer şekilde α-togavirüsler ve flavivirüsler de artropodlar, sürüngenler, amfibiler, kuşlar ve memeliler gibi birçok canlı tarafından eksprese edilen reseptörlere bağlanabilmektedir. Bu nedenle hayvanları, sinekleri ve diğer böcekleri enfekte edip bunlar aracılığı ile yayılabilmektedirler.

Giriş

VAP'lar ve hücresel reseptörler arasındaki etkileşimler virüsün hücre içine girişini başlatmaktadır. İçe girişin mekanizması hücre tipine ve viryon yapısına göre değişmektedir. Çoğu zarfsız virüsler reseptör aracılı endositoz veya viropeksi yoluyla hücreye girer. **Endositoz**, hücrenin hormonlar, düşük dansiteli lipoproteinler ve transferrin gibi reseptöre bağımlı maddeleri içine almak için kullandığı normal bir yoldur. Pikornavirüsler ve papovavirüsler **viropeksi** ile hücreye girerler. Hücreye viral bağlanma sonucu kapsid proteinlerindeki hidrofobik yapılar ortaya çıkmakta ve bu yapılar virüsün hücre içine adeta kayarak girmesini (direkt penetrasyon) sağlamaktadır.

Zarflı virüsler kendi membranlarıyla hücrenin membranını kaynaştırarak nükleokapsidi veya genomu sitoplazmaya sokarlar. Virüsün nötral pH'da hücre yüzeyinden mi penetre olacağını

Tablo 4–6. Viral Reseptör Örnekleri

Virüs	Hedef Hücre	Reseptör*
Epstein-Barr virus	B hücresi	C3d kompleman reseptörü CR2 (CD21)
Human immunodeficiency virus	Yardımcı T hücresi	CD4 molekülü ve kemokin koreseptörü
Rhinovirus	Epitel hücreleri	ICAM-1 (immünglobulin süperaile proteini)
Poliovirus	Epitel hücreleri	immünglobulin süperaile proteini
Herpes simplex virus	Birçok hücre	Herpesvirüs giriş aracısı (HvEA), nektin-1
Rabies virus	Nöron	Asetilkolin reseptörü, NCAM (nöral hücre adhezyon molekülü)
Influenza A virus	Epitel hücreleri	Sialik asit
B19 parvovirus	Eritroid prekürsörleri	Eritrosit B antijen (globosit)

ICAM-1, hücreler arası adhezyon molekülü
**Bu virüsler için diğer bazı reseptörler de olabilir*

yoksa endositozla hücre içine girip asidik pH'da endozom içinde mi füzyonun gerçekleşeceğini optimum pH değeri belirlemektedir. Füzyon işlevi VAP veya diğer proteinler tarafından sağlanmaktadır. Influenza A'nın HA proteini (Şekil 4-8) hedef hücre yüzeyindeki sialik asit reseptörlerine bağlanır. Endozom içindeki hafif asidik ortamda, füzyonu başlatacak olan hidrofobik kısımların ortaya çıkması şeklinde HA'da dramatik değişiklikler görülür. Paramiksovirüslerde nötral pH'da virüs-hücre füzyonunu başlatan bir füzyon proteini vardır. Bu virüsler ayrıca hücre-hücre füzyonunu da gerçekleştirerek çok çekirdekli dev hücreler (sinsitya) oluşumuna neden olmaktadır. Bazı herpesvirüsler ve retrovirüsler de nötral pH'da füzyon gösterip sinsitya oluşumunu indüklerler.

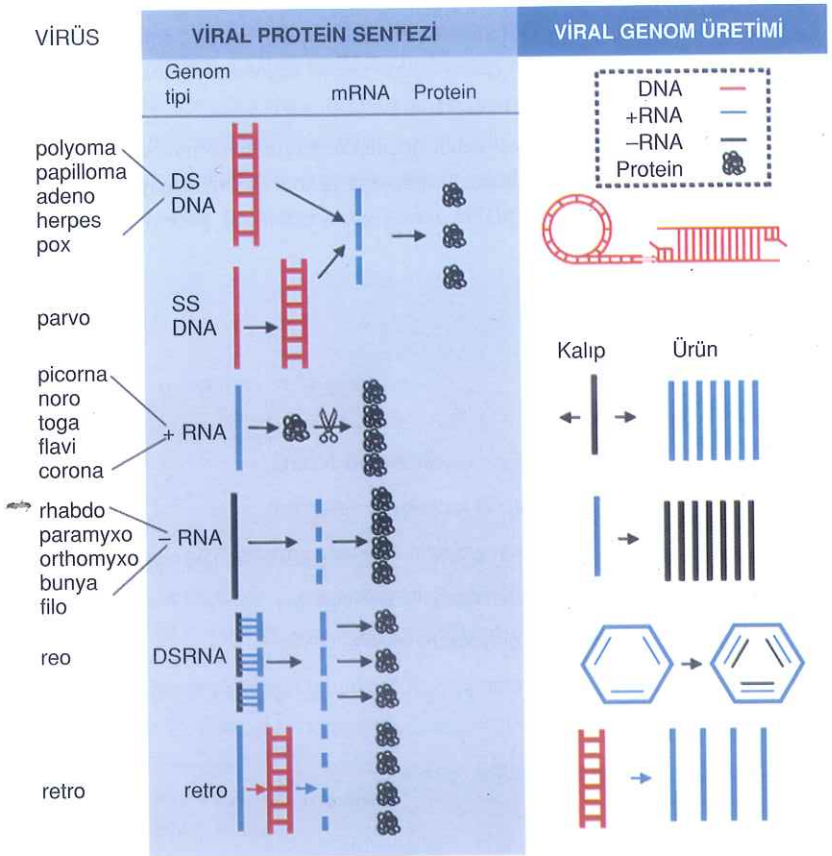
Soyunma

Hücre içine girdikten sonra nükleokapsidin replikasyon bölgesine gitmesi için kapsid veya zarf uzaklaştırılır. Poxvirüsler haricindeki DNA virüslerinin genomu nükleusa gönderilir, çoğu RNA virüslerinin genomu da sitoplazmada kalır. Soyunma işlemi reseptöre bağlanma ile başlayabildiği gibi endozom veya lizozomlardaki asidik ortam veya proteazlarla da başlatılabilir. Pikornavirüs kapsidi VP4 proteinin salınımı ile zayıflar. VP4 proteini kapsid üzerindeki anahtar deliğine benzer kanyona reseptörün girmesiyle serbest kalır. Zarflı virüsler hücre membranı ile füzyon sonucu soyunmuş olurlar. Herpesvirüs zarfının plazma membranıyla füzyonu sonucu nükleokapsidi serbest kalır ve daha sonra çekirdek membranıyla "kenetlenerek" DNA'yı direkt olarak replikasyon bölgesine verir. Influenza nükleokapsidinin matriks ve zarfından sıyrılmasını kolaylaştırmak için endozom içinde viral M2 proteinin oluşturduğu iyon deliklerinden proton akışı olur, böylece viryon asidifiye edilir.

Reovirüsler ve poksvirüsler girişte kısmen soyunmaktadırlar. Reovirüsün dış kapsidi uzaklaştırılırken genomu, RNA sentezi için gerekli polimerazları da taşıyan iç kapsid içinde kalır. Poksvirüslerin ilk soyunmasıyla sitoplazmada subviral bir partikül ortaya çıkar ve böylece viryonun taşıdığı enzimlerle mRNA sentezi başlar. Soyunma enzimi daha sonra sentezlenir ve böylece DNA içeren çekirdek yapı sitoplazmaya salınır.

Makromoleküler Sentez

Genom hücre içine girdikten sonra viral mRNA, protein ve kendi kopyasını yapmaya başlar. Genom, ribozomlara bağlanma kapasitesindeki mRNA ve dolayısıyla protein haline kopyalanmadıkça inaktif bir durumdadır. Her virüsün bu fonksiyonlarını yapması için kullandığı yollar genomunun yapısına ve replikasyon bölgesine bağlıdır (Şekil 4-11).



Şekil 4–11. Viral makromoleküllerin sentez basamakları. Viral mRNA, protein sentezi ve genomun replikasyon mekanizmaları genom yapısıyla belirlenmektedir. 1. Çift-zincirli DNA (DS DNA) mRNA yapmak için hücre çekirdeğindeki mekanizmayı kullanır (poksvirüsler hariç), daha sonra hücre ribozomlarında proteinlere çevrilir. Viral DNA'nın replikasyonu yuvarlanan halka, lineer veya diğer yollar kullanılarak semikonservatif olarak yapılır. 2. Tek-zincirli DNA (SS DNA) DS DNA'ya çevrilir ve DS DNA gibi replike olur. 3. (+) RNA mRNA gibi ribozomlara bağlanır, poliprotein yapılır ve özgün proteinlere bölünür. Bu proteinlerden biri de RNA polimeraz olup (-) RNA kalıbını yapar ve bundan da (+) RNA genomları ve mRNA'lar kopyalanır. 4. (-) RNA viryonda taşınan RNA polimeraz tarafından tam uzunluktaki (+)RNA'ya ve mRNA'lara kopyalanır. (+)RNA kalıbı viral (-) RNA'nın yapılmasında kullanılır. 5. DS RNA (-) RNA gibi davranır. (-) zincirler kapsiddeki RNA polimeraz tarafından mRNA'lara kopyalanır. (+)RNA'lar kapsidlenip burada (-) RNA'lar yapılır. 6. Retrovirüsler viryondaki revers trankriptaz enzimiyle DNA'ya (cDNA) dönüşen bir (+)RNA taşırlar. cDNA konağın kromozomuna entegre olur ve ardından mRNA'lar, proteinler ve tam-uzunluktaki genom kopyaları konak tarafından yapılır.

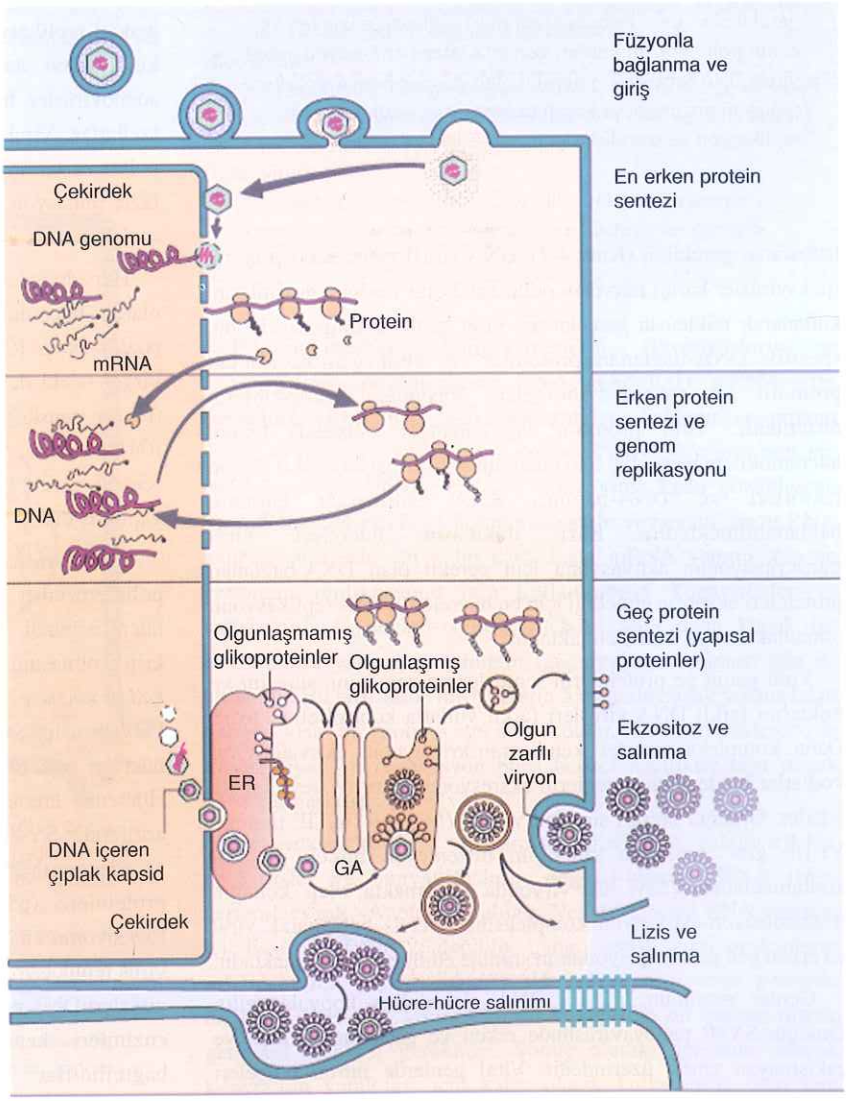
Hücrenin transkripsiyon ve mRNA işlevleri için gerekli mekanizma hücre nükleusunda bulunmaktadır. *Çoğu DNA virüsü mRNA yapmak için hücrenin DNA-bağımlı RNA polimeraz II'sini ve diğer enzimlerini kullanır.* Ökaryotik mRNA'larda 3' uçta poliadenillenmiş (poli A) bir kuyruk ve 5' uçta da metillenmiş bir başlık bölümü (ribozomlara bağlanmak için) bulunmakta olup sitoplazmaya gönderilmeden önce intron bölgeleri uzaklaştırılmaktadır. Sitoplazmada replike olan virüslerin de bu fonksiyonları veya alternatifini sağlaması gereklidir. Poksvirüsler DNA virüsü olmalarına rağmen sitoplazmada replike oldukları için tüm bu fonksiyonları sağlamak için gerekli enzimleri kodlamak zorundadır. Ortomiksovirüsler ve retrovirüslerin haricindeki çoğu RNA virüsleri de sitoplazmada replike olurlar. *Hücrenin RNA replikasyonu olmadığı için RNA virüsleri kendi RNA'larını replike edebilmek ve traskripsiyonu yapabilmek için enzimlerini kodlamak zorundadır.* RNA virüslerinin mRNA'sında 5' başlık veya poli A kuyruğu bulunabilir de bulunmayabilir de.

DNA virüslerinin (poksvirüsler hariç) ve pozitif polariteli RNA virüslerinin çıplak genomu (retrovirüsler hariç) bazen **enfeksiyöz nükleik asitler** diye anılırlar, çünkü bunlar hücre içine verildiklerinde replikasyonu başlatmak için yeterlidirler. Bu genomlar RNA ve/veya protein sentezini başlatmak için direkt olarak hücresel mekanizma ile ilişkiye girebilirler

Genelde ilk olarak yapısal olmayan proteinler okunur (Şekil 4-12). **Erken gen ürünleri** olan bu proteinler virüs tarafından kodlanan polimerazları da içeren DNA'ya bağlanan proteinler ve enzimlerdir. Bu proteinler katalitik olup çok az miktarları yeterlidir. *Genom replikasyonu genellikle geç gen ürünlerinin transkripsiyonuyla başlar.* **Geç viral genler** yapısal proteinleri kodlamaktadır. Virüsün paketlenmesi için özellikle genomun replikasyonundan sonra bu proteinlerden çok miktarda gereklidir. Yeni replike olmuş genomlar da geç gen mRNA'larının yapımına katılırlar. Farklı DNA ve RNA virüsleri viral genin ve proteinlerin sentez miktarı ve zamanını farklı yollarla kontrol eder.

DNA Virüsleri

DNA'nın replikasyonu için DNA-bağımlı DNA polimeraz, diğer enzimler ve özellikle timidin olmak üzere deoksiribonükleotid



Şekil 4–12. Kompleks bir DNA virüsü olan herpes simplex virus replikasyonu. Virüs spesifik reseptörlere bağlanıp plazma membranına kaynaşır. Daha sonra nükleokapsid DNA genomunu nükleusa verir. Transkripsiyon ve translasyon üç devrede meydana gelir: en erken, erken ve geç. En erken proteinler hücre yönetimini ele geçirir; erken proteinler DNA-bağımlı DNA polimerazı da içeren enzimlerden oluşur; geç proteinler yapısal proteinler olup viral kapsid ve glikoproteinleri içerir. Genom geç genlerin traskripsiyonundan önce replike olur. kapsid proteinleri çekirdeğe göç eder, ikozadeltahedral kapsidler şeklinde toplanır ve daha sonra da DNA genomu ile doldurulur. Genomla dolu kapsidler nukleusun ve endoplazmik retikulumun membranından sitoplazmaya tomurcuklanır. Burada tegument proteinlerini kazanır. Daha sonra Golgi ağının içinde tomurcuklanırken viral glikoproteinlerini alarak zarflanır. Virüs ekzositoz veya lizis ile dışarı salınır.

Kutu 4-7. DNA Virüslerinin Özellikleri

DNA geçici veya labil değildir.
Çoğu DNA virüsü dirençli enfeksiyonlar yol açar (örn., latent, öldürücü olmayan)
DNA genomları nükleustadır (poksvirüsler hariç)
Viral DNA tranksripsiyon ve translasyonda hücre DNA'sına benzer.
Viral genler konağın transkripsiyon mekanizmasıyla ilişki kurmak zorundadır (poksvirüsler hariç).
Viral gen transkripsiyonu geçici olarak düzenlenir.
Erken genler DNA-bağlanan proteinleri ve enzimleri kodlarlar.
Geç genler yapısal ve diğer proteinleri kodlarlar.
DNA polimerazlar viral gen replikasyonu için primere ihtiyaç duyarlar.
Büyük DNA virüsleri genomlarının etkin replikasyonu için düzenleyici araçları kodlarlar.
Parvovirus: replikasyon için DNA sentezi yapan hücrelere gereksinim duyar.
Papovavirus: hücre büyümesini ve DNA sentezini stimüle eder.
Hepadnavirus: hücre büyümesini stimüle eder ve kendi polimerazını kodlar.
Adenovirus: hücresel DNA sentezini stimüle eder ve kendi polimerazını kodlar.
Herpesvirus: hücre büyümesini stimüle eder, DNA sentezi için gerekli olan deoksiribonükleotidleri sağlayan enzimleri ve kendi polimerazını kodlar, konakta latent enfeksiyon yapar.
Poxvirus: DNA sentezi için gerekli olan deoksiribonükleotidleri sağlayan enzimleri ve kendi polimerazını kodlar, kendi replikasyon ve transkripsiyon mekanizması vardır.

trifosfatlar gereklidir (Kutu 4-7). DNA virüslerinin traskripsiyonu (poksvirüsler hariç) hücrenin polimerazlarını ve diğer enzimlerini kullanarak nükleusta gerçekleşir. Viral genlerin transkripsiyonu, spesifik DNA-bağlanan proteinler ile viral gen üzerindeki promotır ve enhancer bölgeleri arasındaki etkileşimlerle düzenlenir. Viral promotır ve enhancer bölgeleri konak hücreninkilere benzediği için hücrenin transkripsiyonel aktivasyon faktörleri ve DNA-bağımlı RNA polimerazı buralara bağlanabilmektedir. Bazı dokuların hücreleri viral transkripsiyonun aktivasyonu için gerekli olan DNA-bağlanan proteinleri eksprese etmediği için bu hücrelerde virüs replikasyonu olmamakta veya sınırlı olmaktadır.

Viral genin ve proteinlerin sentezlenme zamanını, süresini ve miktarını farklı DNA virüsleri farklı yollarla kontrol etmektedir. Daha kompleks virüsler kendi transkripsiyonel aktivatörlerini kodlarlar böylece viral genlerin eksresyonunu arttırır veya regüle ederler. Örneğin herpes simplex virus, VMW 65 (α-TIF protein, VP16) gibi viral gen kinetiğini düzenleyen birçok proteini kodlamaktadır. VMW 65 viryonda taşınmakta olup konağın transkripsiyon-aktivasyon kompleksine (Oct-1) bağlanarak viral en erken gen transkripsiyonunun stimüle edilmesini arttırmaktadır.

Genler genomun her iki DNA zincirinden kopyalanabilir. Örneğin SV40 papovavirüsünde erken ve geç genler karşıt ve çakışmayan zincir üzerindedir. Viral genlerde intron bölgeleri bulunabilir, bunlar hücrenin çekirdek mekanizması tarafından mRNA'ya yapılan post-transkripsiyonel işleme tabi tutulurlar (splicing). Papovavirüslerde ve adenovirüslerde geç genler önce tek promoterden büyük bir RNA'ya kopyalanırlar, daha sonra da ara dizilerin (intron) uzaklaştırılmasıyla birkaç farklı mRNA yapılmış olur.

Viral DNA replikasyonu hücresel DNA'nınkiyle aynı biyokimyasal kuralları izler. Replikasyon **başlangıç (ori)** denilen benzersiz bir DNA dizisinden başlar. Bu bölge hücresel ve viral nüklear faktörler ve **DNA-bağımlı DNA polimeraz** tarafından tanınmaktadır. Viral DNA sentezi semikonservatif olup viral ve hücresel *DNA polimerazlar* zincir sentezini başlatabilmek için bir primere ihtiyaç duyarlar. Parvovirüslerde, DNA'nın geriye kıvrılıp kendi kendine hibridize olarak primer görevi sağlayan ters ve tekrarlanan bölgeler vardır. Adenovirüslerde terminal proteine bağlı deoksitidin monofosfat primer görevi yapar. Papovavirüslerde replikasyonu başlatmak için hücresel bir enzim (primaz) bir RNA primeri sentezler, herpesvirüslerde primaz virüs tarafından kodlanır.

Basit DNA virüslerinde (örn., parvovirüsler, papovavirüsler) genom replikasyonu konağın DNA-bağımlı DNA polimerazlarını kullanırken daha büyük ve daha kompleks virüsler (örn., adenovirüsler, herpesvirüsler, poksvirüsler) kendi polimerazlarını kodlarlar. Viral polimerazlar daha hızlı çalışırlar ancak konak polimerazlarına göre daha hatalı olduklarından virüslerde daha fazla mutasyon oranları vardır, ayrıca antiviral ilaçlar için hedef moleküllerdir.

Hepadnavirüslerin replikasyonu kendilerine özel olup ilk olarak hücrenin DNA-bağımlı RNA polimerazı ile aracı bir pozitif-zincir RNA'sı yapılır. Viral proteinler bu RNA'yı kuşatır, viryon çekirdeğinde bulunan RNA-bağımlı DNA polimeraz (revers transkriptaz) negatif-zincir DNA'yı yapar, daha sonra da RNA parçalanır. Genom ve öz zarflanırken pozitif DNA zincirinin sentezi yarım kalır, böylece kısmen çift-zincirli sirküler DNA yapılmış olur.

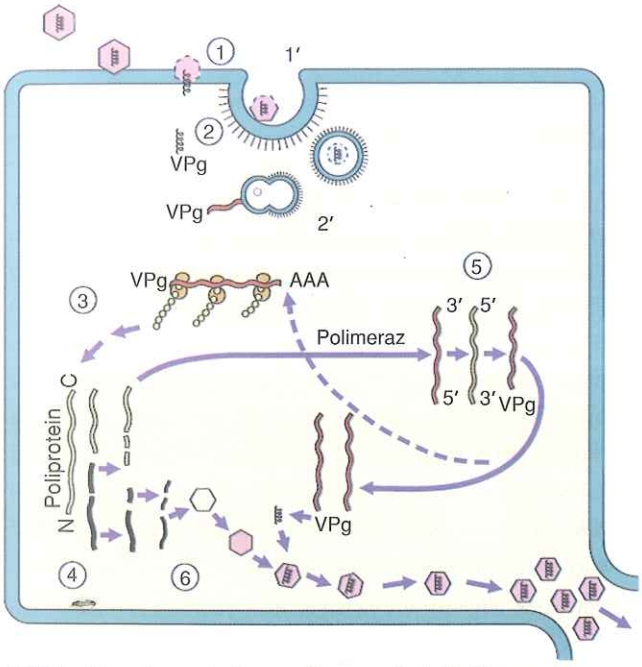
DNA virüslerinde replikasyonun en büyük kısıtlayıcısı DNA polimerazların ve deoksiribonükleotidlerin miktarıdır. Birçok hücre istirahat döneminde gerekli enzimlerin ve deoksitimidinin kısıtlı olmasından dolayı DNA sentezi yapmaz. *DNA virüsü ne kadar küçükse konak hücreye o kadar bağımlıdır* (Kutu 4-7). Parvovirüsler en küçük DNA virüsleri olup sadece eritroid öncül hücreler veya fötal hücreler gibi üreyen hücrelerde replike olurlar. Hücrenin üreme hızı viral DNA ve mRNA sentezinin hızını arttırabilir. SV40'ın T antijeni, papillomavirüsün E6 ve E7 antijeni ve adenovirüsün E1a ve E1b proteinleri büyümeyi inhibe eden proteinlere (p53 ve retinoblastom gen ürünleri) bağlanıp fonksiyonlarını engelleyerek hücrenin üremesine ve dolayısıyla virüs replikasyonunun artmasına neden olurlar. Daha büyük DNA virüsleri DNA polimerazları ve DNA sentezini kolaylaştırıcı diğer enzimleri kendileri kodladıkları için hücreye daha az bağımlıdırlar. Herpes simplex virus DNA polimerazı ve

deoksiribonükleotidleri üretmek için gerekli olan deoksiribonükleaz, ribonükleotid redüktaz ve timidin kinaz gibi temizlik enzimlerini kodlamaktadır.

RNA Virüsleri

RNA virüslerinin replikasyonu ve transkripsiyonu benzer işlemlerdir, çünkü viral genom ya mRNA'dır (pozitif-zincir RNA) (Şekil 4-13) veya bir RNA kalıbıdır (negatif-zincir RNA) (Kutu 4-8: Şekil 4-14). Replikasyon ve transkripsiyon sırasında normalde hücrelerde bulunmayan çift-zincirli RNA yapılır.

RNA virüs genomu **RNA-bağımlı RNA polimerazları (replikaz veya transkriptaz)** kodlamak zorundadır, çünkü hücrede RNA'yı replike edecek mekanizma yoktur. RNA nispeten daha dayanıksız olduğundan RNA-bağımlı RNA polimeraz, virüsün kabuğundan soyunması sonrası en kısa zamanda elde edilmeli veya sentezlenmelidir, yoksa enfeksiyon son bulacaktır. Çoğu RNA polimerazlar hızlı çalışırlar ancak hata yapma oranları yüksek olduğundan mutasyonlara neden olurlar. Genomun replikasyonu sonucu daha fazla mRNA yapılması için yeni kalıplar sağlanır, bu da virüsünü replikasyonunu kolaylaştırır ve hızlandırır.



Şekil 4–13. Pikornavirüslerin replikasyonu: basit bir (+) RNA virüsü. *1*, Pikornavirüs ile hücre yüzeyindeki reseptörlerin etkileşimi hedef hücreyi belirler ve kapsid zayıflar. *2*, Genom viryon içinden hücre membranını geçerek enjekte edilir. *2'*, Viryon endositozla alınır ve sonra genom serbest kalır. *3*, Alternatif olarak genom protein sentezi için direkt mRNA gibi kullanılır. Büyük bir poliprotein yapılır. *4*, Daha sonra poliprotein proteolitik olarak alt proteinlere ayrılır, bunlar içinde RNA-bağımlı RNA polimeraz da bulunur. *5*, Polimeraz genomdan (–) zincir RNA'yı sentezler ve genomu replike eder. Viral genomun *5'* ucuna kovalent olarak bir protein (Vpg) bağlanır. *6*, Yapısal proteinler kapsid ile birleşir, genom sokulur ve viryonlar hücre lizisi ile serbest kalırlar.

Kutu 4-8. RNA Virüslerinin Özellikleri

RNA geçici veya labildir.
Çoğu RNA virüsleri sitoplazmada replike olurlar.
Hücre RNA'yı replike edemediğinden RNA virüsleri RNA-bağımlı RNA polimerazlarını kodlamak zorundadırlar.
Genom yapısı transkripsiyon ve replikasyon mekanizmasını belirler.
RNA virüsleri mutasyona meyillidir.
Genom yapısı ve polaritesi viral mRNA'nın ve protein sentezinin nasıl yapılacağını belirler.
RNA virüsleri (+) RNA genomu hariç RNA virüsleri polimerazlarını taşımak zorundadır.
Tüm (–) RNA virüsleri zarflıdır.

Pikornavirüsler, togavirüsler, flavivirüsler, kalisivirüsler ve koronavirüsler

(+) RNA genomu mRNA gibi davranarak bir poliproteine okunur, bu protein de proteolize uğrar. Replikasyon için (-) RNA kalıp olarak kullanılır. Togavirüslerde, koronavirüslerde ve norovirüslerde erken ve geç genler vardır.

Ortomiksovirüsler, paramiksovirüsler, rabdovirüsler, filovirüsler ve bunyavirüsler

(—) RNA genomu mRNA'ların sentezi için kalıp olarak kullanılır, ancak replikasyon için tam uzunlukta bir (+) RNA kalıbına gereksinim vardır.
Ortomiksovirüslerin replikasyon ve transkripsiyonu nükleusta olur, her bir genom segmenti bir mRNA'yı kodlar.

Reovirüsler

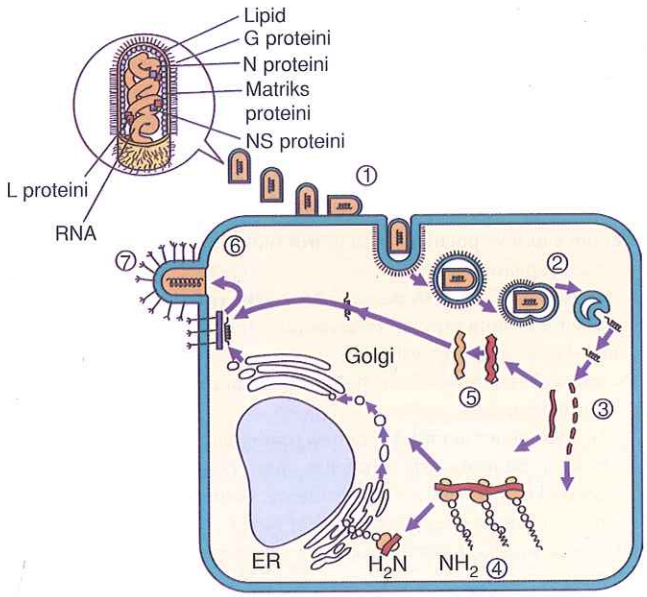
(+/–) segmentli RNA genomları mRNA için kalıp olarak kullanılır.
(+) RNA aynı zamanda kapsüllenerek (+/-) RNA ve daha fazla mRNA üretimi için de kullanılabilir.

Retrovirüsler

(+) Retrovirüs RNA'sı DNA'ya çevrilir. Daha sonra konak kromatinine entegre olur ve böylece hücresel bir gen gibi transkribe edilir.

Pikornavirüslerin, koronavirüslerin, flavivirüslerin ve togavirüslerin **pozitif-zincir RNA genomları** mRNA gibi davrandığı için direkt olarak ribozomlara bağlanır ve protein sentezini başlatır. *Pozitif-zincir çıplak RNA virüslerinin genomu enfeksiyonu başlatmak için yeterlidir.* Virüs kodu çözüldükten sonra RNA-bağımlı RNA polimeraz yapılır ve negatif-zincir RNA kalıbı sentezlenir. Bu kalıp daha fazla mRNA yapımı için ve genomun replikasyonu için kullanılabilir. Togavirüsler ve kalisivirüslerde negatif-polariteli RNA kalıbı daha küçük bir RNA'nın ve yapısal proteinlerin (geç genler) yapılması için de kullanılır. Bu virüslerde mRNA'ların 5' ucunda başlık yoktur fakat genom kısa bir poli A sekansı kodlar. Koronavirüslerde de traskripsiyon ve replikasyon buna benzer özellikler taşır ancak daha karmaşıktır.

Ortomiksovirüsler, paramiksovirüsler, rabdovirüsler, filovirüsler ve bunyavirüslerin **negatif-zincirli RNA virüs genomları** mRNA için bir kalıptır. Negatif-zincirli RNA genomu tek başına enfeksiyöz değildir, çünkü çeşitli viral proteinlerin mRNA'larının yapımı için *gerekli polimerazın viral genomla birlikte hücre içine taşınması* (nükleokapsidin bir parçası olarak genomla birlikte) gereklidir. Sonuç olarak, genomun birçok kopyasının yapılması için kalıp olarak kullanılacak olan tam



Şekil 4–14. Basit bir zarflı (-) RNA virüsü olan rabdovirüsün replikasyonu. *1,* Rabdovirüsler hücre yüzeyine bağlanıp *(2)* endositozla içeri alınırlar. Zarf endozom membranıyla kaynaşarak nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Viryon bir polimeraz taşımak zorundadır, *(3)* bu polimeraz beş adet mRNA'yı ve tam uzunluktaki (+) RNA kalıbını sentezler *4,* Bu mRNA'lardan yapılan glikoproteinler (G) endoplazmik retikulumda (ER) glikozillenip Golgi aparatında işlendikten sonra hücre membranına gönderilir. *5,* Genom (+) RNA kalıbından replike edilir ve N, L, NS proteinleri nükleokapsidi yapmak üzere genoma birleştirilir. *6,* Matriks proteini G proteini ile modifiye edilmiş membranla birleştikten sonra nükleokapsid toplanır. *7,* Virüs mermi şeklindeki viryonlar olarak hücreden tomurcuklanır.

uzunluktaki pozitif-zincir RNA'nın viral polimeraz tarafından yapılması şarttır. (–) zincir RNA genomu negatif 35 mm'lik filmlere benzer. Her bir kare bir foto/mRNA kodlar, fakat rulonun kopyalanması için tam uzunlukta bir pozitif gereklidir. *İnfluenza virüsleri hariç negatif-zincir RNA virüslerinin transkripsiyonu ve replikasyonu sitoplazmada gerçekleşir.* İnfluenza transkriptazı mRNA yapmak için bir primere ihtiyaç duyar. Bunun için nükleustaki hücresel mRNA'nın 5' ucunu primer olarak kullanır ve işlem sırasında 5' uçtaki başlık kısmını aşırır. İnfuenza genomu aynı zamanda nükleusta replike olur.

Reovirüsler **segmentli, çift-zincirli bir RNA genomuna** sahip olup daha karışık bir replikasyon ve transkripsiyon politikaları vardır. Reovirüs RNA polimerazı iç kapsidin bir parçasıdır; mRNA'lar öz'de bulunan 10 veya daha fazla genom segmentinden yapılır. Genomun negatif zincirleri, diğer negatif-zincir RNA virüslerine benzer şekilde, mRNA için kalıp olarak kullanılır. İç kapsidde bulunan ve reovirüs tarafından kodlanan enzimler viral mRNA'nın 5' ucuna başlık ekler. mRNA'da poli A yoktur. Bu mRNA'lar sitoplazmaya salınır ve burada protein sentezini yönlendirir veya yeni öz'ler (core) şeklinde ayrılırlar. Yeni öz'ler içindeki pozitif-zincir RNA negatif-zincir RNA üretimi için kalıp olarak kullanılır ve öz içindeki polimeraz yeni çift-zincirli RNA yapımını sağlar.

Arenavirüsler (+) ve (-) zincirlerin bulunduğu **ambisens sirküler genoma** sahiptirler. Virüsün erken genleri genomun negatif polariteli kısmından okunurken geç genler tam uzunluktaki replikatif ara moleküllerden okunur.

Retrovirüsler pozitif-zincir RNA virüsü olmalarına rağmen sitoplazmada RNA replikasyonu için herhangi bir araçları yoktur. Bunun yerine iki kopya genom, iki taşıyıcı RNA (tRNA) ve RNA-bağımlı DNA polimeraz (**revers transkriptaz**) taşırlar. tRNA'lar genomun sirküler DNA kopyasının (**cDNA**) yapılması için primer olarak kullanılır. cDNA sitoplazmada sentezlenir, nükleusa göç eder ve burada konağın kromatini ile entegre olur. Yani viral genom hücresel bir gen haline gelir. Entegre olan viral genomun ucunda bulunan promoterler hücre tarafından viral DNA'nın transkrispiyonunu arttırırlar. Kopyalanan tam uzunluktaki RNA'lar yeni genom gibi kullanılırlar, bu RNA'nın çeşitli şekillerde kesilip birleştirilmesiyle (splicing) viral mRNA'lar yapılır.

En alışık olunmayan replikasyon şekli **deltavirüs**lerdedir. Deltavirüsler viroidlere benzer. Genomu sirküler, çubuk şekilli, tek-zincirli RNA olup kendi üzerine güçlü bir şekilde hibridize olur. Bir istisna olmak üzere deltavirüs RNA'sı konak hücre DNA-bağımlı RNA polimerazı II tarafından nükleusta replike olur. Genomun bir kısmı ribozim denilen RNA yapısını oluşturur. Ribozim, RNA halkasını keserek mRNA oluşturmaktadır.

Viral Proteinlerin Sentezi

Tüm virüsler kendi proteinlerini üretirken hücrenin ribozomlarına, tRNA'larına ve posttranslasyon değişimleri yapma mekanizmasına muhtaçtır. mRNA'nın ribozoma bağlanmasına 5' uçtaki metillenmiş guanozin başlık yapısı veya özel bir RNA halka yapısı (iç ribozom giriş dizisi [IRES]) aracılık eder. Bu yapı protein sentezini başlatmak için ribozom içine bağlanır. Başlık yapısı kullanıldığında farklı virüslerde farklı şekillerde bağlanma gerçekleşir. IRES yapısı ilk olarak pikornavirüslerde keşfedilmiş daha sonra bazı hücresel mRNA'larda da gösterilmiştir. Viral mRNA'ların hepsi değil ama çoğu ökaryotik mRNA'lar gibi poliadenozin (poli A) kuyruğuna sahiptir.

Polisistronik bir mRNA'ya bağlanıp ayrı proteinleri okuyabilen bakteriyel ribozomların aksine ökaryotik ribozomlar mRNA'ya bağlanıp tek bir kesintisiz proteini okurlar ve daha sonra mRNA'yı terk ederler. Her bir virüs genomunun yapısına bağlı olarak çeşitli şekillerde bu sınırlamanın üstesinden gelir. Örneğin pozitif-zincir bir RNA virüsünün tüm genomu bu ribozomlarda tek bir büyük **poliprotein** olarak okunur. Bu poliprotein daha sonra viral ve hücresel enzimlerle fonksiyonel proteinlere bölünür. DNA virüsleri, retrovirüsler ve birçok negatif-zincir RNA virüsleri daha küçük poliproteinler veya özgün proteinleri için ayrı mRNA'lar

kopyalarlar. Ortomiksovirüs ve reovirüs genomları segmentli olup bu segmentlerin çoğu tek bir protein kodlamaktadır.

Virüsler hücresel mRNA yerine daha çok kendi mRNA'larının translasyonunun gerçekleşmesi için değişik taktikler kullanırlar. Çoğu durumda viral mRNA konsantrasyonu daha fazla olduğu için ribozomların çoğunluğunu meşgul ederler, böylece hücresel mRNA translasyonu önlenir. Adenovirüs enfeksiyonu hücresel mRNA'nın nükleustan çıkışını bloke eder. Herpes simplex virus ve diğer bazı virüsler hücresel makromolekül sentezini inhibe eder, hücresel DNA ve mRNA'nın yıkılmasını indükler. Poliovirüsler kendi mRNA'larının translasyonunu arttırmak için bir proteaz kodlarlar, bu proteaz başlığa bağlanan 200.000-Da'luk bir ribozom proteinini inaktive ederek hücresel mRNA'nın 5' başlığının bağlanmasını ve translasyonunu önler. Togavirüsler ve diğer birçok virüs hücre membranının geçirgenliğini arttırarak hücresel mRNA'nın ribozomal afinitesini azaltırlar. Tüm bu işlevler virüs enfeksiyonunun sitopatolojisine de yol açmaktadır. Bu patolojik sonuçlar ilerideki Bölüm 48'de tartışılmıştır.

Bazı viral proteinler sentez sonrası fosforilasyon, glikozilasyon, acilasyon veya sülfasyon gibi modifikasyonlara ihtiyaç duyar. Fosforilasyon, hücresel veya viral protein kinazlar tarafından yapılır ve proteinlerin düzenlenmesi, aktivasyonu veya inaktivasyonu için kullanılır. Bazı herpesvirüsler ve diğer virüsler kendi kinazlarını kodlarlar. *Viral glikoproteinler membran-bağımlı ribozomlarda sentezlenir ve granüllü endoplazmik retikuluma giriş ve N-bağlı glikolizasyon için gerekli amino asit dizilerine sahiptirler.* Glikoproteinlerin yüksek-mannozlu prekürsörleri endoplazmik retikulumdan hücrenin taşıma sistemleri boyunca ilerleyerek Golgi aparatına gelir ve burada işlenirler. Sialik asit içeren olgun glikoprotein hücre içi bir organelde alıkonulmasını sağlayan protein dizileri içermedikçe hücre plazma membranında eksprese olur. Glikoproteinlerin varlığı viryonların nerede toplanacağını belirler. O-glikozilasyon, acilasyon ve sülfasyon gibi diğer modifikasyonlar Golgi aparatı içinden geçerken yapılmaktadır.

Toplanma

Viryon toplanması bir kutu içinde parçaları bir araya getirilen üç boyutlu bir bulmaca gibidir. Viryon küçük ve kolaylıkla yapılabilen parçaların bir araya gelmesi ve fonksiyonel bir paket halinde bir genomu sarmasıyla oluşmaktadır. Her bir parçada tanıma bölgeleri vardır ve bu bölgeler virüsün uygun protein-protein, protein-nükleik asit ve (zarflı virüsler için) protein-membran etkileşimini sağlayıp son yapıyı oluşturmak üzere toplanmasını sağlar. Toplanma işlemi yeterli miktarda parça sentezlendiğinde ve hücre içinde termodinamik işlem için yeterli yoğunluğa ulaştığında başlar ve daha çok kristalizasyon reaksiyonuna benzer. Toplanma işlemi, yapısal proteinler veya aktive edilmiş veya proteoliz sonucu enerji salan proteinler tarafından kolaylaştırılabilir. Örneğin poliovirüsün VP0 proteini bölündüğünde VP4 proteini salınır ve bu protein de kapsid yapısını sağlamlaştırır.

Hücre içinde toplanmanın nerede olacağı viral genomun replikasyon yerine ve virüsün zarflı mı yoksa çıplak mı olacağına göre belirlenir. Poksvirüsler haricindeki DNA virüslerinin toplanması nükleusta gerçekleşir ve viryon proteinlerinin nükleusa taşınması gereklidir. RNA virüslerinin ve poksvirüslerin toplanması sitoplazmada gerçekleşir.

Kapsid virüsleri genomla doldurulmak üzere boş yapılar olarak (prokapsid) toplanabildikleri gibi (örn., pikornavirüsler) genom çevresinde de toplanabilirler. Retrovirüslerin, togavirüslerin ve negatif-zincir RNA virüslerinin nükleokapsidleri genom çevresinde toplanıp ardından zarfla sarılırlar. Negatif-zincir RNA virüslerinin helikal nükleokapsidleri hedef hücrede mRNA sentezleyebilmek için gerekli RNA-bağımlı RNA polimerazı içerir.

Zarflı virüslerde yeni sentezlenmiş ve işlenmiş glikoproteinler veziküler taşıma ile hücre membranına gönderilir. Zarfın kazanılması, **tomurcuklanma** denilen ve nükleokapsidin viral glikoproteinleri içeren hücre membranıyla birleşmesiyle gerçekleşir. Negatif-zincir RNA virüslerinin matriks proteinleri nükleokapsid ve glikoproteinle modifiye olmuş membran arasındaki adhezyonu kolaylaştırır. Etkileşim arttıkça membran nükleokapsidi sarmalar ve virüs membrandan tomurcuklanarak çıkar.

Glikoproteinlerin dizilimi ve genom tipi tomurcuklanma bölgesini belirlemektedir. Çoğu RNA virüsü plazma membranından tomurcuklanmakta ve aynı zamanda da hücreden salınmaktadır. Flavivirüsler, koronavirüsler ve bunyavirüsler zarflarını endoplazmik retikulumdan ve Golgi aparatından tomurcuklanarak almakta ve bu organeller içinde hücreyle ilişki içinde kalabilmektedirler. Herpes simpleks virüsünün nükleokapsidi nükleus içinde toplanır ve endoplazmik retikulum içine ve daha sonra da dışına tomurcuklanır. Nükleokapsid sitoplazmaya boşaltılır, viral proteinler nükleokapsidle birleşir ve daha sonra da 10 viral glikoproteinle dekore edilmiş Golgi-arası ağ membranına tomurcuklanarak zarflanır. Virüs hücre yüzeyine taşınır ve buradan hücre lizisi sonucu ekzositozla veya hücreler arası köprülerle dışarı salınır. Virüsler tam bir viryon şeklinde toplanmayı garantilemek için çeşitli metotlar kullanırlar. Negatif-zincir RNA virüslerinin enfeksiyonu için gerekli olan RNA polimeraz helikal nükleokapsid olarak genomda taşınmaktadır. Human immunodeficiency virus ve diğer retrovirüs genomları proteaz, polimeraz, integraz ve yapısal proteinleri içeren poliproteinle birlikte bir prokapsid içine paketlenir. Bu prokapsid glikoproteinle modifiye olmuş hücre membranına bağlanır ve buradan tomurcuklanarak çıkar. Virüsün kodladığı proteaz aktive olup enfeksiyöz nükleokapsidi ve zarf için gerekli proteinleri yapmak üzere poliproteini parçalar.

İnfluenza ve reovirüs gibi segmentli genomu olan virüslerin toplanması için her genom segmentinden en azından bir adet kopya olması gereklidir. Segmentler kapsid alt üniteleri gibi bir araya geldiklerinde toplanma işlemi gerçekleşir veya viryon başına gerektiğinden daha fazla segment rastgele toplanabilir. Bu durum istatistik olarak küçük oranda fakat kabul edilebilir bir fonksiyonel virüs yüzdesi sağlar. Hatalar viral polimerazlar tarafından ve viral toplanma sırasında meydana gelmektedir. Bu sırada boş viryonlar veya defektif genom içeren viryonlar oluşmaktadır. Partikül/enfeksiyöz virüs oranına *partikül ile plak oluşturan ünite oranı* denilir. Bu oran 10 ve hatta hızlı replike olan virüslerde 10^4 gibi yüksektir. Bu defektif virüsler hücre içinde normal virüs replikasyonu için gerekli olan mekanizmayı meşgul ettiği için dolaylı olarak (engel olarak) virüs üretimini önlerler (**defektif engelleyici partiküller**).

Salınma

Virüsler hücreden ya lizis ile ya ekzositoz ile veya plazma membranından tomurcuklanarak çıkarlar. Çıplak virüsler genellikle hücrenin lizisi ile serbest kalırlar. Zarflı virüslerin çoğu hücreyi öldürmeden plazma membranından tomurcuklanarak çıkar. Lizis ve tomurcuklanma verimli çıkış yollarıdır. Sitoplazma içinde zarflanan virüsler (örn., flavivirüsler, poksvirüsler) hücreyle birleşmiş bir şekilde kalabilirler ve ekzositoz veya lizis ile salınırlar. Sialik asit reseptörlerine bağlanan virüslerde (örn., ortomiksovirüsler, bazı paramiksovirüsler) nörominidaz da bulunabilmektedir. Nörominidaz viryon ve hücredeki glikoproteinler üzerinde bulunan sialik asit reseptörlerini uzaklaştırarak kümelenmeyi önlemekte ve virüsün salınımını kolaylaştırmaktadır.

Replikasyonun Yeniden Başlaması

Genellikle virüsün hücre dışına çıkması yeni enfeksiyonların başlamasını doğurur; bununla birlikte *hücre-hücre köprüleri, virüsün indüklediği hücre birleşmeleri veya vertikal bulaşmalar* da enfeksiyonun yayılmasını sağlayabilir. Bu durumlar virüsün antikor yanıtından kaçmasını sağlamaktadır. Bazı herpesvirüsler, retrovirüsler ve paramiksovirüsler hücre-hücre füzyonunu indükleyerek çok çekirdekli dev hücreler (**sinsitya**) denilen büyük virüs fabrikalarının oluşumuna neden olmaktadır. Retrovirüsler ve bazı DNA virüsleri entegre olmuş genomlarını vertikal yolla hücre bölünmesiyle birlikte yeni nesil hücrelere geçirmektedir.

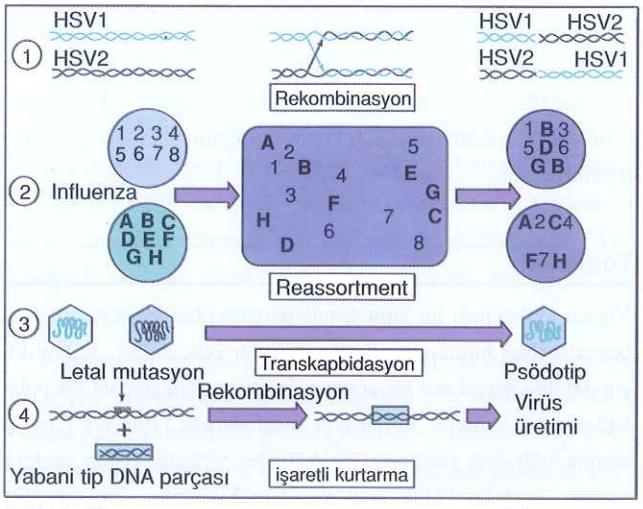
Viral Genetik

Viral genomlarda spontan olarak ve kolaylıkla meydana gelen mutasyonlar parental veya vahşi-tip virüslerden farklı özelliklere sahip yeni virüslerin oluşmasına neden olur. Bu yeni varyantlar nükleotid sekansları, antijenik farklılıkları (serotip) veya yapısal ve fonksiyonel proteinlerindeki farklılıkların gösterilmesiyle ortaya konulabilirler. Mutasyonları çoğu etkili değildir veya virüs için zararlıdır. Temel genlerde oluşan mutasyonlar virüsü inaktive eder, ancak diğer genlerde oluşan mutasyonlar sonucu ilaç direnci veya antijenik veya patojenik değişimler ortaya çıkabilir.

Virüs replikasyonunda viral genomun kopyalanması sırasındaki hatalardan dolayı birçok mutasyon meydana gelir. Bunun nedeni viral polimerazın doğrulama yapmasının zayıf olması ve genom replikasyonunun hızlı gerçekleşmesidir. İlave olarak RNA virüslerinde genetik hata-kontrol mekanizması yoktur. Sonuç olarak RNA virüslerinde DNA virüslerine oranla daha fazla mutasyon görülür.

Temel genlerde oluşan mutasyonlar **öldürücü mutasyonlar**dır. Bu virüsler replike olmadığı için bu mutantların izolasyonu zordur. **Delesyon mutasyonları**nda genomun bir kısmı ve kodladığı fonksiyonu silinir. Diğer mutasyonlar sonucu yeni virüsün enfekte hücredeki büyüklüğü veya görünümünün farklı olduğu **plak mutantları**; enfekte edebildiği hücre veya doku farklılığı olan **konak aralığı mutantları**; hayvan veya insanlarda daha hafif enfeksiyonlar yapan **attenüe mutantları** ortaya çıkabilir. **Isı (ts) veya soğuğa duyarlılık** gibi **kondisyonel mutasyonlar**da virüsün sadece belli ısı derecelerinde üremesine izin veren bir mutasyon görülür. Ts mutantlarında virüs en iyi 30°-35° C'de ürerken ısının 38°-40° C'ye yükselmesiyle protein inaktive olmakta ve virüs üretimi durmaktadır.

Virüsler arası veya virüsle hücre arasındaki etkileşimler de yeni nesil virüslerin ortaya çıkmasına yola açabilmektedir (Şekil 4-15). Virüsler arasındaki veya virüsle konak arasındaki molekül içi



Şekil 4–15. Viral partiküller arasındaki genetik alış-verişler yeni virüs tiplerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Tipik olarak bu virüsler şunları içerebilir: 1, Herpes simplex virus tip I (HSV1) ve tip 2 (HSV2) arasındaki tipler arası rekombinasyon: 2, Influenza virus suşları arasındaki reassortment. 3, Defektif bir papovavirüsün diğer komplementer defektif bir virüs tarafından kurtarılması (transkapsidasyon): 4, Letal veya kondisyonel bir mutasyonun işaretlenerek kurtarılması.

genetik değişimlere **rekombinasyon** denilir. Rekombinasyon birbiriyle akraba DNA virüsleri arasında kolaylıkla oluşabilmektedir. Örneğin bir hücrenin yakın iki herpesvirüs (HSV1 ve HSV2) tarafından koenfeksiyonu sonucu tipler arası rekombinant suşlar ortaya çıkabilir. Bu melez suşlarda hem tip 1'den hem de tip 2'den genler bulunur. Retrovirüsün konak hücre kromatinine entegresyonu da bir rekombinasyondur. Sindbis ve doğu at ensefalit virüsleri arasındaki rekombinasyon sonucu batı at ensefalit virüsü ortaya çıkmıştır.

Segmentli genomu olan virüslerin (örn., influenza ve reovirüsler) birkaç suşunun aynı anda bir hücreyi enfekte etmesiyle melez suşlar ortaya çıkabilmektedir. Bu olaya **reassortment** denir. Reassortment 10 tane siyah ve 10 tane beyaz bilyanın bir kutuda karıştırılması gibidir. Farklı türden bir virüsle koenfeksiyon sonucu yeni bir virüs oluşturulmaktadır (Şekil 59-5).

Bazı durumlarda defektif olan virüs, diğer mutant virüsün replikasyonuyla, vahşi tip virüsle veya viral genin hücre tarafından değiştirilmesiyle kurtarılabilmektedir. Diğer bir virüsün replikasyonuyla veya geninin ekspresyonuyla mutant virüs için gerekli olan fonksiyon sağlanabilmekte (**tamamlama**), böylece replikasyon gerçekleşmektedir. Kullanışsız enfeksiyöz tek-döngülük herpes simplex virus (DISC-HSV) aşısında temel bir gen eksik olup bunlar, virüs için "tamamlayıcı" ürünü eksprese eden hücre dizilerinde üretilmektedir. Üreyen virüs, aşılanmış kişilerdeki normal hücreleri enfekte edebilir ancak yeni oluşan viryonlarda bu kişinin hücrelerinde replike olabilmek için gerekli fonksiyon yoktur. Restriksiyon endonükleaz DNA fragmanı gibi belirli bir genetik dizi ile letal veya letal-kondisyonel mutasyonun kurtarılmasına **işaretli kurtarma** denir. İşaretli kurtarma herpes simplex virus gibi virüslerin genom haritalarını ortaya koymak için kullanılmaktadır. Farklı virüs suşlarıyla enfekte olmuş hücrelerden elde edilen virüs fenotipik olarak karışık olabilir veya proteini bir virüsten genomu diğer virüsten olabilir (**transkapsidasyon**). **Psödotip**ler farklı virüs suşları arasındaki transkapsidasyon sonucu meydana gelirler ancak nadir görülürler.

Virüs suşları veya mutantları konak hücrenin mekanizmasını kullanma, vücut ve çevre şartlarına dayanma yeteneklerine göre **seçilirler**. Bu seçimi sağlayan hücresel özellikler içinde hücrenin büyüme hızı ve virüs için gerekli proteinleri (örn., enzimler, glikoproteinler, traskripsiyon faktörleri) eksprese etmesi sayılabilir. Vücut şartları, yükselmiş ısı, immün savunma ve doku yapısı da bu seçim baskısında rol oynar. Bu şartlara dayanamayan veya konak savunmasından kaçamayan virüsler elimine edilirler. Mutant virüslerdeki küçük bir avantaj bu virüslerin kısa sürede baskın suş olmasını sağlayabilir. İnsan İmmünyetmezlik Virüsün'deki yüksek mutasyon oranı makrofajlardan T hücrelerine kadar değişen hedef hücre tropizmini, antiviral ilaca dirençli suşların gelişmesini ve antijenik varyantların oluşmasını sağlamaktadır.

Yumuşak laboratuvar şartları altında üretilen virüslerde yukarıda sayılan selektif baskılar olmadığı için daha zayıf suşlar canlı kalabilmektedir. Bu işlem aşılardaki atenüe suşların üretilmesinde kullanılmaktadır.

Tedavide Viral Vektörler

Genetiği oynanmış virüsler yabancı genlerin aktarılması için mükemmel araçlardır. Bu virüsler gen replasman tedavilerinde, diğer ajanlara veya tümörlere karşı aşı olarak veya tümör öldürücüler olarak kullanılabilirler. Virüslerin avantajları, kolaylıkla çoğaltılabilmeleri, spesifik dokuyu hedef alabilmeleri ve hücreye DNA veya RNA şeklinde verilebilmeleridir. Vektör olarak kullanılan virüsler retrovirüsler, adenovirüsler, herpes simplex virus, adeno-associated virus (parvovirus), poksvirüsler (örn., vaccinia ve canarypox) (Şekil 54-3) ve bazı togavirüslerdir. Viral vektörler genellikle defektiftir veya atenüedir. Bunlarda virülans genin yerini yabancı bir DNA almıştır. Bu yabancı gen viral veya hücresel promoter kontrolü altında olabilir. Defektif virüsler kendileri için gerekli olan "tamamlayıcı" fonksiyonları eksprese eden hücre dizilerinde üretilirler. Yeni oluşan virüsler nükleik asitlerini verebilirler ancak enfeksiyöz virüs oluşmaz. Retrovirüsler ve adeno-ilişkili virüsler hücreyle entegre oldukları için genlerini hücre kromozomuna kalıcı olarak verebilirler. Adenovirüsler ve herpes simplex virus, yabancı genlerin reseptör-taşıyan hücrelere hedeflenmiş bir şekilde verilmesini sağlarlar. Genetik olarak zayıflatılmış bir herpes simplex virus nöronlara zarar vermeden glioblastoma hücrelerini yok etmek üzere geliştirilmektedir. Kuduz glikoproteinleri genini taşıyan çiçek virüsleri yabani hayattaki rakun, tilki ve kokarcaları immünize etmek için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Virüs vektörlerinin kistik fibrozisin, Duchenne kas atrofisinin, lizozomal depo hastalığının ve immünolojik bozuklukların rutin tedavisinde kullanılabileceği günler de yakındır.

Sorular

1. Aşağıdaki virüslerin benzer ve farklı yönlerini tanımlayınız.
   a. Poliovirus ve rhinovirus
   b. Poliovirus ve rotavirus
   c. Poliovirus ve batı at ensefalit virüsü
   d. Sarı humma virüsü ve deng virüsü
   e. Epstein-Barr virus ve sitomegalovirüs

Devamı

Sorular—devamı

2. Genom ve fizik yapılarına göre A sütunundaki özellikleri B sütunundaki uygun aileyle karşılaştırınız.

A	B
1. Deterjanlara dirençli	Picornavirüsler
2. Kuruluğa dirençli	Togavirüsler
3. Nükleus içinde replikasyon	Ortomiksovirüsler
4. Sitoplazmada replikasyon	Paramiksovirüsler
5. Hücre lizisi olmaksızın salınma	Rabdovirüsler
6. Antiviral ilaç için iyi bir hedef	Reovirüsler
7. İki suşla koenfeksiyon sırasında reassortment	Retrovirüsler
8. RNA kalıbından DNA oluşturma	Herpesvirüsler
9. Genom replikasyonu için (+) RNA kullanma	Papovavirus
10. Bir glikoproteine çevrilen genom	Adenovirüsler
	Poksvirüsler
	Hepadnavirüsler

3. Yapısal durumları göz önüne alındığında soru 2'deki virüs ailelerinden hangileri fekal-oral bulaşmaya dayanıklıdır?
4. Soru 2'de sıralanan virüslerin temel enzimlerini listeleyiniz.
5. Defektif bir herpes simplex virus tip 1 DNA polimeraz geni herpes simplex virus tip 2 varlığında replike olmaktadır. Yeni oluşan virüs tip 1 genomu taşımakta ancak tip 2'ye karşı oluşan antikorlar tarafından tanınmaktadır. Bu durumda hangi genetik mekanizma meydana gelmiştir.
6. Togavirüslerin, papovavirüslerin ve herpesvirüslerin erken ve geç genleri nasıl ayrılmaktadır ve bu genlerin ekspresyon zamanlaması nasıl olmaktadır?
7. Aşağıdaki viral enzimlerde delesyon mutasyonlarının sonuçları nasıl olur (etki yok, azalmış etkinlik veya replikasyonun inhibisyonu)?
   a. Epstein-Barr virus polimerazı
   b. Herpes simplex virus timidin kinazı
   c. Human immunodeficiency virus revers transkriptazı
   d. Influenza B virus nörominidazı
   e. Rabies virus (rhabdovirus) G proteini

Kaynakça

Big Picture Book of Viruses online: Available at http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2001.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Electron microscopic images of viruses, by Linda Stannard, University of Capetown, South Africa, online: Available at www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: Clinical Virology. New York, Churchill Livingstone, 1997.

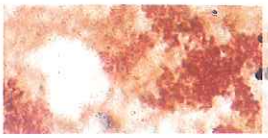
Rosenthal KS: Viruses: Microbial spies and saboteurs. Infect Dis Clin Practice 14:97-106, 2006.

Specter S, Hodinka RL, Young SA: Clinical Virology Manual, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2000.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Virology on the web: Available at http://www.virology.net/garryfavweb.html

Viruses in cell culture: Available at www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html



5

Mantarların Sınıflandırılması, Yapısı ve Çoğalması

Çeviren: Şinasi Taner Yıldıran

Bu bölümde mantarların sınıflandırılması, yapısı ve çoğalması hakkında genel bir bakış yer almaktadır. İnsan mikozlarıyla ilgili geniş kategorilerin yanı sıra, mantar hücre organizasyonunun ve morfolojisinin çok temel özellikleri tartışılmıştır. Mantar taksonomisi özellikle basitleştirilmiş ve insanlarda hastalığa neden olan Zygomycetes, Basidiomycetes, Archiascomycetes, Hemiascomycetes ve Euascomycetes gibi ana mantar sınıflarının vurgulanması amaçlanmıştır.

Mantarların Önemi

Mantarlar, esas amacı organik materyalleri parçalamak olan ve her an her yerde bulunabilen çok çeşitli bir organizma grubunu temsil etmektedir. Tüm mantarlar **saprofitler** (ölü veya çürüyen materyal üzerinde yaşayan organizmalar), **simbiyotikler** (birlikte yaşayan ve bu ilişkiden karşılıklı yarar sağlayan organizmalar), **komensaller** (çok yakın bir ilişki içinde yaşayan, fakat biri ilişkiden yarar sağlarken diğerinin ne fayda ne de zarar gördüğü organizmalar) ya da **parazitler** (bir konağın üzerinde veya içinde yaşayıp kendine yararlar sağlayan, fakat sonuçta herhangi bir yararlı katkı sağlamayan organizmalar; patojenler söz konusu olduğunda, bu ilişki konağa zararlıdır) olarak heterotrofik bir yaşam sürdürürler.

Mantarlar son yirmi yıllık sürede, özellikle de bağışıklık yetmezliği gelişmiş veya altta yatan ciddi bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırılmış bireylerde, insan hastalığının esas etkenleri olarak kendilerini göstermeye başlamışlardır (Tablo 5-1). Bu hasta grupları arasında, mantarlar fırsatçı patojenler olarak davranırlar ve dikkati çekecek oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Derin yerleşimli spesifik mikozların genel insidansı zaman geçtikçe artmaya devam etmektedir (Tablo 5-2) ve fırsatçı mantar patojenlerinin listesi aynı şekilde her yıl artmaktadır. Kısaca, *patojenik olmayan mantar yoktur!* Mantar enfeksiyonlarındaki bu artış, sayıları gittikçe artan bağışıklık yetmezliği gelişmiş hastalara bağlanabilir. Bunlar, transplantasyon yapılmış hastalar, AIDS'li bireyler, kanserli olup kemoterapi uygulanan hastalar ve altta yatan diğer ciddi bir durum nedeniyle hastaneye yatırılarak çeşitli girişimsel yöntemler uygulanan hastalardır.

Mantar Taksonomisi, Yapısı ve Çoğalması

Mantarlar, Mantarlar Alemi (Kingdom Fungi) denilen kendilerine ait ayrı bir alemde sınıflandırılırlar. Bunlar ökaryotik organizmalardır. Ancak, kitin ve glukandan oluşan sert bir hücre duvarına ve ana sterol içeriği olarak kolesterol yerine ergosterolün bulunduğu bir hücre zarına sahip olmaları ile diğer ökaryotlardan ayrılırlar (Şekil 5-1).

Klasik mantar taksonomisi ağırlıklı olarak morfolojiye ve spor oluşturma şekline dayanır. Bununla birlikte, elektron mikroskobik özelliklerin yanısıra, biyokimyasal ve moleküler özellikler de artan sıklıkta gündeme gelir ve bunun sonucunda orijinal taksonomik isimlendirmede sıkça değişiklikler ortaya çıkar. Mantarlar tek hücreli veya çok hücreli olabilirler. Morfolojiye dayalı olarak en basit gruplamayla mantarlar, ya **maya** ya da **küftürler**. Maya, morfolojik olarak tomurcuklanma veya fizyonla (Şekil 5-2) çoğalan bir hücre olarak tanımlanabilir. Burada, progenitor (ata) hücre ya da "anne" hücre, bir soy ya da "kız evlat" oluşturmak için kendine ait bir kısımda çimdik oluşturur. Kız hücreler sosis benzeri **yalancı hifler** oluşturmak için uzayabilirler. Mayalar genellikle tek hücrelidir ve agar üzerinde yuvarlak, hamur benzeri ya da mukoid koloniler oluştururlar. Diğer taraftan küfler ise, **hif** olarak adlandırılan filament benzeri tüpsü yapılardan oluşan çok hücreli organizmalardır (Şekil 5-2'ye bakınız). Hifler **apikal uzama** olarak bilinen bir yöntemle uçlarından uzarlar. Hifler ya **septumsuz** (içi boş ve çok hücreli) ya da **septumludur** (ara bölmelerle veya karşı duvarlarla bölünmüştür) (Şekil 5-2'ye bakınız). Hifler bir araya gelerek **miçelyum** olarak adlandırılan hasır benzeri bir yapı oluştururlar. Küflerin oluşturduğu koloniler sık olarak **filamentöz**, **saçımsı** ya da **yünümsü** olarak tanımlanır.

Tablo 5–1. Derin Yerleşim Gösteren Önemli Mantar Enfeksiyonlarında İnsidans ve Olgu-Ölüm Oranları

Patojen	Olgu Sayıları/ Milyon/Yıl İnsidans	İlk Ataktaki Olgu-Ölüm Oranı (%)
Candida türleri	72.8	33.9
Cryptococcus neoformans	65.5	12.7
Coccidioides immitis	15.3	11.1
Aspergillus türleri	12.4	23.3
Histoplasma capsulatum	7.1	21.4
Zigomikoz etkenleri	1-7	30.0
Hiyalohifomikoz etkenleri	1.2	14.3
Feohifomikoz etkenleri	1.0	0
Sporothrix schenckii	<1	20.0
Malassezia furfur	<1	0
Toplam	178.3	22.4

Rees JR, et al: The epidemiological features of invasive mycotic infection in the San Fransisco Bay Area, 1992-1993: Results of population-based laboratory active surveillance. Clin Infect Dis 27: 1138-1147, 1998'den uyarlanmıştır.

Küfler agarda veya diğer katı yüzeylerde üredikleri zaman, **vejetatif hifler** denilen ve kültür ortamının üzerinde veya altında gelişen hifler oluştururlar. Aynı zamanda, **aeriyal hifler** denilen ve besiyeri yüzeyinin üzerine doğru seyreden hifler oluştururlar. Aeriyal hifler **konidyumlar** (eşeysiz üreme elemanları) olarak bilinen özel yapılar oluşturabilirler (Şekil 5-3). Konidyumlar ya blastik (tomurcuklanma) ya da tallik bir yöntemle oluşturulabilirler. Tallik yöntem gerçekleştiğinde hif kısımları bireysel hücreler oluşacak şekilde parçalara ayrılır. Bunlara **artrokonidyumlar** denir. Konidyumlar kolayca havada taşınırlar ve mantarın yayılmasına hizmet ederler. Konidyumların büyüklüğü, şekli ve bazı gelişimsel özellikleri, mantarların cins ve tür düzeyine kadar tanımlanmasında kullanılır. Medikal öneme sahip birçok mantar için, hem bir maya hem de bir küf formunda bulunabildikleri için **dimorfik** terimi kullanılır.

Tablo 5–2. Derin Yerleşim Gösteren Önemli Mikozların Kümülatif İnsidansları

Mikoz	İnsidans/Milyon/Yıl CPHA[a] 1980-82	CDC[b] 1992-93	NHDS[c] 1996	NHDS[d] 2003
Kandidoz	2.6	72.8	228.2	290.0
Histoplazmoz	13.9	7.1	13.6	VY
Aspergilloz	8.4	12.4	34.3	22.0
Kriptokokkoz	4.0	65.5	29.6	VY

[a]*CPHA, Commission on Hospital and Professional Activities (Reingold et al, 1986).*
[b]*CDC, Centers for Disease Control (Rees et al, 1998).*
[c]*NHDS, National Hospital Discharge Survey (Wilson et al, 2002).*
[d]*NHDS, National Hospital Discharge Survey (Pfaller and Diekema, 2007).*
VY, veri yok

Bazıları fakültatif anaerob (fermentatif) ve diğer bir kısmı da zorunlu anaerob olmakla birlikte, mantarların çoğu aerobik solunum sergiler. Metabolik olarak mantarlar heterotroftur, biyokimyasal olarak ise çeşitli yetenekler sergilerler. Hem primer (örn., sitrik asit, etanol, gliserol) hem de sekonder (örn., antibiyotikler [penisilin], amanitenler, aflatoksinler) metabolitler oluştururlar. Bakterilere kıyasla mantarlar yavaş ürerler ve mantar hücrelerinin jenerasyon zamanları (doubling time) dakikalardan çok saatlerle ifade edilir.

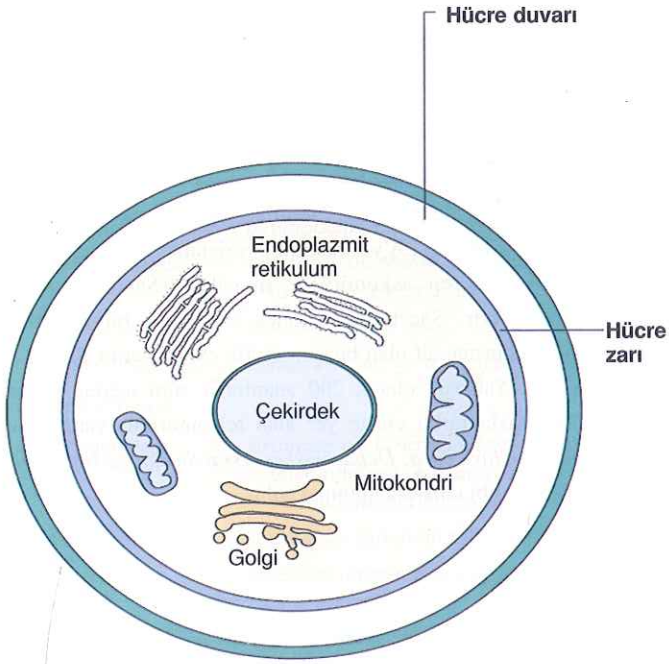
Medikal öneme sahip beş ana mantar sınıfını listeleyen basitleştirilmiş bir taksonomi şeması Tablo 5-3'te gösterilmiştir. Varlığı tahmin edilen birkaç yüz bin farklı mantardan yanlızca yaklaşık 200 tanesinin insanlarda hastalık oluşturduğu bilinmekte ve bu sayı da gittikçe artmaktadır.

Mantarlar eşeyli (iki uygun eşleşebilen tipin protoplazma ve çekirdeklerinin birleşmesinin ardından gerçekleşen mayozu içerir) ya da eşeysiz (sadece mitozu içerir) olabilen sporların oluşumuyla çoğalırlar. Zygomycetes, Archiascomycetes, Basidiomycetes, Hemiascomycetes ve Euascomycetes sınıflarında yer alan mantarlar hem eşeyli hem de eşeysiz sporlar oluştururlar (Tablo 5-4). Mantarın eşeyli sporlar oluşturan şekli için **teleomorf**, eşeysiz sporlar oluşturan şekli için ise **anamorf** terimi kullanılır. Aynı mantarın teleomorf ve anamorfunun farklı isimlere sahip olması gerçeği (örneğin; *Ajellomyces capsulatum* [teleomorf] ve *Histoplasma capsulatum* [anamorf]), mikolog olmayanlar için bir karmaşa kaynağıdır.

Bazı mantarlarda eşeysiz evre ya da anamorfun, eşeyli evrenin ya da teleomorfun kaybolduğu veya henüz saptanamadığı yeni yerleşim yerine, uyum sağlama ve hızla yayılma konusunda oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir. Teleomorfun yokluğunda bile, bu mantarları anamorflarının DNA dizilerine dayanarak Basidiomycetes, Archiascomycetes veya Hemiascomycetes'lere yerleştirmek çoğu zaman mümkündür. Geçmişte bu eşeysiz mantarlar "Fungi Imperfecti" (şekilsel bölüm olarak Deuteromycota) denilen yapay bir grup içinde sınıflandırılmışlardır.

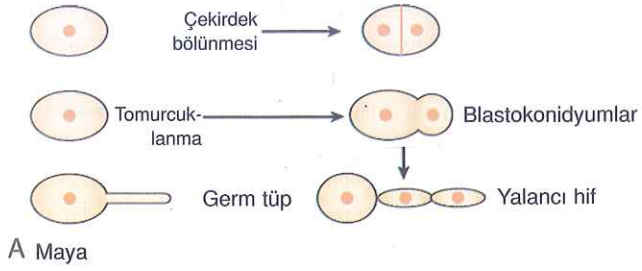
Söz konusu bir mantarın eşeyli sporlar oluşturma yeteneğine bakılmaksızın, klinik koşullarda organizmalardan onların eşeysiz isimleriyle bahsetmek yaygın bir davranıştır. Bunun nedeni, klinik örneklerden anamorfik (eşeysiz) evrenin izole ediliyor olması ve eşeyli ya da teleomorfik fazın laboratuvarda sadece çok özel koşullarda ortaya çıkmasıdır.

Eşeysiz sporlar iki genel tipi içerir: **sporangiyosporlar** ve **konidyumlar**. Sporangiyosporlar onları içeren bir yapı veya **sporangiyumlar** içinde oluşan eşeysiz sporlardır (Şekil 5-3'e bakınız) ve *Rhizopus* ve *Mucor* türleri gibi Zygomycetes sınıfına

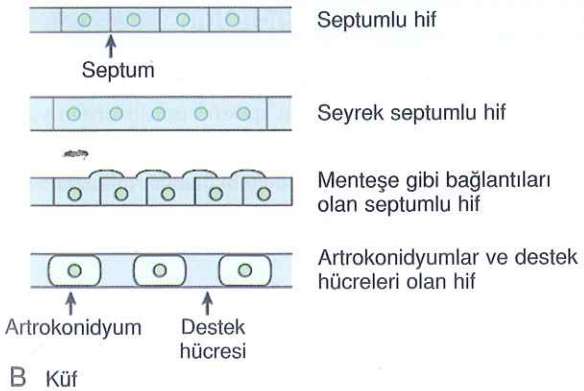


Şekil 5–1. Bir mantar hücresinin şekli.

ait cinslerin özelliğidir. Konidyumlar ise *Aspergillus* türleri (Şekil 5-3'e bakınız), *Penicillium* türleri ve dermatofitlerde görüldüğü şekilde özel yapılar üzerinde çıplak olarak meydana gelen eşeysiz sporlardır.



A Maya



B Küf

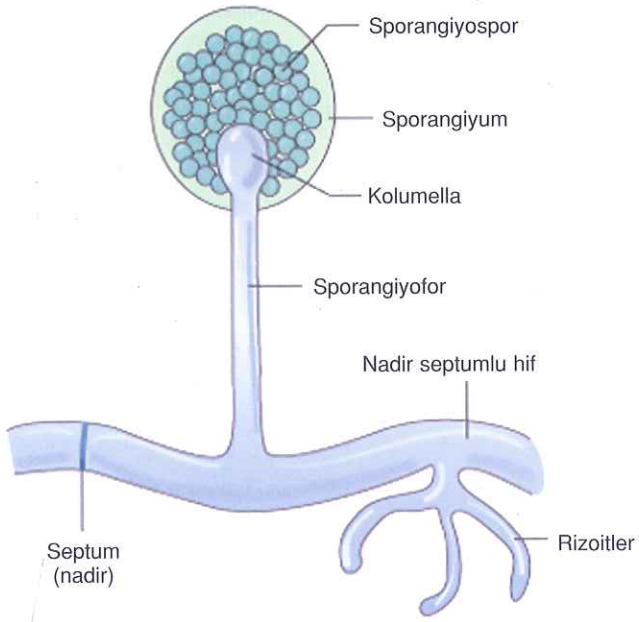
Şekil 5–2. Mantar hücresi morfolojisi. A, Çekirdek bölünmesi ve blastokonidyum oluşumu ile çoğalan maya hücreleri. Tomurcuklanan maya hücrelerinin uzayarak yalancı hif ve germ tüp oluşturması gösterilmiştir. B, Çeşitli küflerde görülen hif çeşitleri.

Zygomycetes

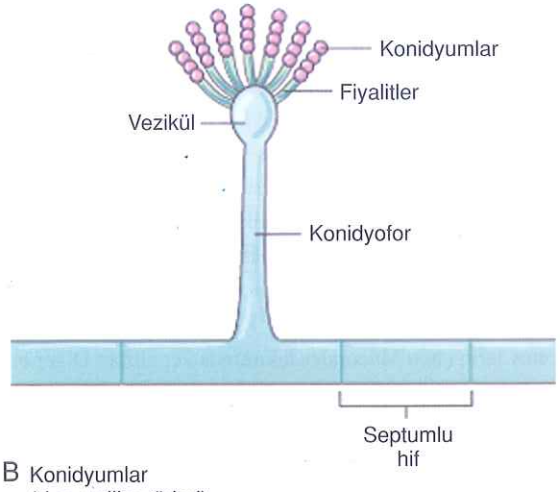
Zygomycetes'ler geniş, seyrek septumlu ve içi boş hifleri olan küflerdir. Zygomycetes'ler, iki uygun eşleşebilen tipin birleşmesinin ardından eşeyli zigosporlar oluştururlar. Mucorales takımının eşeysiz sporları (Tablo 5-3'e bakınız) bir sporangiyum (sporangiyosporlar) içerisinde yer alır. Sporangiyumlar, **kolumella** denilen soğan şeklindeki bir şişlikte sonlanan, sapa benzer yapıdaki **sporangiyoforların** uçlarında oluşurlar (Şekil 5-3'e bakınız). **Rizoit** olarak isimlendirilen kök benzeri yapıların varlığı, Mucorales takımında yer alan özel cinslerin tanımlanmasında yararlıdır. Klinikte karşılaşılan Zygomycetes'lerin çoğu Mucorales takımında yer alırlar. Diğer bir takım olan Entomophthorales'lerle daha az sıklıkta karşılaşılır ve bu takımda *Basidiobolus* ve *Conidiobolus* cinsleri yer alır. Bu organizmalar tropikal subkütanöz zigomikoz oluştururlar. Eşeysiz sporlar kısa sporangiyoforlar üzerinde tekli olarak oluşurlar ve olgunlaştıkları zaman etkili bir şekilde ortama fırlatılırlar.

Basidiomycetes

Basidiomycetes'lerin birçok üyesinin ayrı bir filamentöz formu vardır, fakat bazıları da tipik olarak mayadır. Eşeyli üreme, jenerasyon yeteneğine sahip bir hücrenin dış kısmında haploid basidiyosporların oluşmasına yol açar ve bunlara **basidiyum** denir. Basidiomycetes sınıfı içerisindeki en belirgin insan patojenleri, anamorfik evreleri *Cryptococcus*, *Malassezia* ve *Trichosporon* cinslerine ait olan basidiomiçetöz mayalardır. Otuzdan fazla farklı türü içeren *Cryptococcus* cinsinin, *Filobasidium* ve *Filobasidiella* cinslerine yerleştirilmiş olan teleomorfları (eşeyli evreleri) vardır.



A Sporangiyosporlar
Zygomycete
(*Rhizopus* türleri)



B Konidyumlar
(*Aspergillus* türleri)

Şekil 5–3. Bir Zygomycete (A) ve *Aspergillus* türünde (B) görülen eşeysiz spor oluşum örnekleri ve buna ilişkin yapılar.

Archiascomycetes

Archiascomycetes, daha önceleri bir protozoon olarak görülen *Pneumocystis carinii*'yi içeren ve son zamanlarda tanımlanan yeni bir sınıftır. *Pneumocystis*'in yeniden sınıflandırılması, bu organizmanın bir askomiçet olan *Schizosaccharomyces pombe* ile çok yakından ilişkili olduğunu gösteren moleküler kanıtlara dayandırılmıştır. Yapılan daha ileri çalışmalar, insan kaynaklı kökenlerin *Pneumocystis jirovecii* olarak isimlendirilmesiyle sonuçlanmıştır. Organizma, eşeysiz olarak ikiye bölünerek çoğalan vejetatif trofik bir form şeklinde bulunur. Eşleşebilen uygun tiplerin birleşmesi, yuvarlak bir kist ya da bir spor halinin oluşmasıyla sonuçlanır ve bu kist olgunlaştığı zaman sekiz spor içerir.

Hemiascomycetes

Hemiascomycetes sınıfı, tomurcuklanarak ya da bölünerek çoğalan (Şekil 5-2A'ya bakınız) vejetatif maya hücreleriyle kendini gösteren askomiçetöz mayaları (Saccharomycetales takımı) içerir. Saccharomycetales takımının birçok üyesinin *Candida* cinsine ait olan bir anamorfik evresi vardır (Tablo 5-3'e bakınız). Yaklaşık olarak 200 anamorfik türü içeren bu cinsin, 10'dan fazla farklı cinste yer alan teleomorfları vardır. Bunlar arasında *Clavispora*, *Debaromyces*, *Issatchenkia*, *Kluyveromyces* ve *Pichia* gibi cinsler bulunmaktadır.

Euascomycetes

Euascomycetes sınıfında eşeyli üreme, haploid askosporlar içeren ince duvarlı bir kesenin veya askusun oluşmasına yol açar. Klinik laboratuvarda izole edilen septumlu küflerin çoğunluğu Euascomycetes sınıfına ait olmakla birlikte, rutin kültürlerde bunların eşeyli üreme yapılarıyla karşılaşmak olağandışıdır.

Bu sınıfta insanlar için patojenik olan türleri içeren 12 takım bulunur. Bunların arasında nispeten daha önemli olanlardan bahsedecek olursak, Onygenales takımı dermatofitleri ve bir takım dimorfik sistemik patojenleri (*Histoplasma capsulatum* ve *Blastomyces dermatitidis*); Eurotiales takımı *Aspergillus* ve *Penicillium* gibi anamorfik cinslerin teleomorflarını; Hypocreales takımı anamorfik cins olan *Fusarium*'un teleomorflarını; ve Microascales takımı da anamorfik cins olan *Scedosporium*'un teleomorflarını (*Pseudallescheria*) içerir (Tablo 5-3'e bakınız). Buna ilave olarak, medikal öneme sahip olan çok sayıdaki esmer (melaninli [dematiaceous]) mantarın teleomorfları da bu sınıf içindeki takımlara aittirler.

İnsan Mikozlarının Sınıflandırılması

Mantarların resmi taksonomik sınıflamasına ilave olarak, mantar enfeksiyonları, organizma gruplarının spesifik özelliklerinin yanı sıra enfekte olan dokulara göre de sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırma; yüzeysel, kütanöz ve subkütanöz mikozlar ile endemik mikozları ve fırsatçı mikozları içerir (Tablo 5-5).

Yüzeysel Mikozlar

Yüzeysel mikozlar, derinin ve kılın en üst yüzeylerine sınırlı kalan enfeksiyonlardır. Bunlar hasar oluşturmazlar ve sadece kozmetik açıdan önem taşırlar. *Pityriasis versicolor* olarak isimlendirilen klinik enfeksiyon, deride renk değişikliği veya pigment kaybı ve pullanma ile kendini gösterir. *Tinea nigra* esas olarak avuç

Tablo 5–3. Medikal Öneme Sahip Mantarlar (Mantarlar Alemi [Kingdom Fungi])

Taksonomik İsimlendirme	Temsil Eden Cinsler	İnsan Hastalığı
Sınıf: Zygomycetes		
Takım: Mucorales	*Rhizopus, Mucor, Absidia, Saksenaea*	Zigomikoz: diyabetli, lösemili, ciddi yanıklı ya da malnütrisyonu olan hastalarda fırsatçı; rinoserebral enfeksiyonlar
Takım: Entomophthorales	*Basidiobolus, Conidiobolus*	Zigomikoz: subkütanöz ve gastrointestinal enfeksiyonlar
Sınıf: Basidiomycetes	*Cryptococcus, Malassezia* ve *Trichosporon* türlerinin teleomorfları	Kriptokokkoz ve çok sayıda mikoz
Sınıf: Archiascomycetes	*Pneumocystis jirovecii*	*Pneumocystis* pnömonisi
Sınıf: Hemiascomycetes	*Candida* türlerinin teleomorfları; *Saccharomyces*	Çok sayıda mikoz
Sınıf: Euascomycetes		
Takım: Onygenales	*Arthroderma* (*Trichophyton* ve *Microsporum*'un teleomorfları); *Ajellomyces* (*Blastomyces* ve *Histoplasma* türlerinin teleomorfları)	Dermatofitozlar; sistemik mikozlar
Takım: Eurotiales	*Aspergillus* türlerinin teleomorfları	Aspergilloz
Takım: Hypocreales	*Fusarium* türlerinin teleomorfları	Keratit ve diğer derin yerleşimli mikozlar
Takım: Microascales	*Pseudallescheria* (*Scedosporium apiospermum*'un teleomorfu)	Pnömoni, miçetom ve derin yerleşimli mikozlar

Warnock DW: Taxonomy and classification of fungi. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Pres, 2007'den uyarlanmıştır.

Tablo 5–4. Patojen Mantarların Biyolojik, Morfolojik ve Çoğalma Özellikleri

Organizma Sınıfı	Temsil Eden Cinsler	Morfoloji	Çoğalma
Zygomycetes	*Rhizopus, Mucor, Absidia, Basidiobolus*	Geniş, ince duvarlı, septumsuz hifler, hiflerin eni 6-25 µm ve kenarlar birbirine paralel seyretmez; sporlar sporangiyum içinde bulunur; rizoit denilen kök benzeri yapılar bazı cinslerin özelliğidir	Eşeysiz: sporangiyum içinde sporangiyosporların üretimi. Eşeyli: eşleşebilen uygun çiftlerin birleşmesiyle oluşan zigosporların üretimi
Basidiomycetes	Anamorfik basidiyomiçetöz mayalar (*Cryptococcus, Malassezia, Trichosporon*)	Tomurcuklanan mayalar, hifler ve artrokonidyumlar. Basidiyosporlar oluşturan hifler (doğada ve hastalarda görülmez). Menteşe şeklinde bağlantıların olduğu hifler	Eşeysiz:bir anne hücreden tomurcuklanma yoluyla veya bir hif parçasında konidyumların üretilmesi. Eşeyli:Basidiyospor oluşturmak amacıyla uygun çekirdeklerin birleşmesi ve ardından mayozun gerçekleşmesi ya da hiç tanımlanmamıştır
Archiascomycetes	*Pneumocystis jirovecii*	Trofik formlar ve kist benzeri yapılar	Eşeysiz: İkiye bölünme. Eşeyli: zigot oluşturmak amacıyla uygun eşleşen tiplerin birleşmesi; kist içerisinde sporların oluşması
Hemiascomycetes	*Candida* ve *Saccharomyces*	Tomurcuklanan mayalar ve hifler, yalancı hifler	Eşeysiz: bir anne hücreden tomurcuklanmayla konidyumların üretilmesi. Eşeyli: ya gözlenmez ya da iki tek hücre arasındaki konjügasyonla veya "anne-tomurcuk" konjügasyonu ile
Euascomycetes	Dermatofitler, *Blastomyces, Histoplasma, Aspergillus, Fusarium, Scedosporium* türleri	Tomurcuklanan mayalar, septumlu hifler, eşeysiz konidyumlar özel yapıların üzerinde taşınır	Eşeysiz: bir anne hücreden tomurcuklanmayla konidyumların üretilmesi. Eşeyli: askosporlar askus denilen özel bir yapı içerisinde oluşturulur ya da gözlenmez

Tablo 5–5. İnsan Mikozlarının Sınıflandırılması ve Bu Mikozları Temsil Eden Etiyolojik Ajanlar

Yüzeysel Mikozlar	Kütanöz ve Subkütanöz Mikozlar	Endemik Mikozlar	Fırsatçı Mikozlar
Kara piedra	Dermatofitozlar	Blastomikoz	Aspergilloz
Piedraia hortae	*Microsporum* türleri	*Blastomyces dermatitidis*	*Aspergillus fumigatus*
Tinea nigra	*Trichophyton* türleri	Histoplazmoz	*A. flavus*
Hortae werneckii	*Epidermophyton floccosum*	*Histoplasma capsulatum*	*A. niger*
Pityriasis versicolor	Tinea unguium	Koksidiyoidomikoz	*A. terreus*
Malassezia furfur	*Trichophyton* türleri	*Coccidioides immitis/ posadasii*	Kandidoz
Beyaz piedra	*E. floccosum*	Penisilloz	*Candida albicans*
Trichosporon türleri	Onikomikoz	*Penicillium marneffei*	*C. glabrata*
	Candida türleri	Parakoksidiyoidomikoz	*C. parapsilosis*
	Aspergillus türleri	*Paracoccidioides brasiliensis*	*C. tropicalis*
	Trichosporon türleri		Kriptokokkoz
	Geotrichum türleri		*Cryptococcus neoformans*
	Mikotik keratit		Trikosporonoz
	Fusarium türleri		*Trichosporon* türleri
	Aspergillus türleri		Hiyalohifomikoz
	Candida türleri		*Acremonium* türleri
	Kromoblastomikoz		*Fusarium* türleri
	Fonsecaea türleri		*Paecilomyces* türleri
	Phialophora türleri		*Scedosporium* türleri
			Zigomikoz
			Rhizopus türleri
			Mucor türleri
			Absidia türleri
			Feohifomikoz
			Alternaria türleri
			Curvularia türleri
			Bipolaris türleri
			Wangiella türleri
			Pnömosistoz
			Pneumocystis jirovecii

içlerinde yerleşim gösteren kahverengi ya da siyah pigmentli maküler lekeleri ifade eder. Siyah ve beyaz piedra olarak bilinen klinik durumlar kılları ilgilendirir ve kıl gövdesini saran hiflerden oluşmuş nodüllerle karakterizedir. Bu yüzeysel enfeksiyonlarla ilişkili olan mantarlar *Malassezia furfur*, *Hortae werneckii*, *Piedraia hortae* ve *Trichosporon* türleridir.

Kütanöz Mikozlar

Kütanöz mikozlar deri, saç ve tırnakların keratinli katmanlarının enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonlar bir konak yanıtı ortaya çıkarabilir ve semptomatik olabilirler. Bu enfeksiyonların bulgu ve semptomları kaşıntı, pullanma, saçların kırılması, deride halka şeklinde lezyonlar, tırnakların kalınlaşması ve renk değişikliğidir. Dermatofitler *Trichophyton*, *Epidermophyton* ve *Microsporum* cinsleri içinde sınıflandırılan mantarlardır. Bu organizmaların yer aldığı deri enfeksiyonlarına **dermatofitozlar** denir. **Tinea unguium**, ayak parmaklarında bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonları ifade eder. Onikomikozlar ise dermatofitlerin yanı sıra, *Candida* türleri ve *Aspergillus* türleri gibi dermatofitik olmayan mantarların oluşturduğu tırnak enfeksiyonlarını içerir.

Subkütanöz Mikozlar

Subkütanöz mikozlar kornea, kas ve bağ dokusu da dahil olmak üzere derinin daha derin katmanlarını tutar. Bu enfeksiyonlar taksonomik çeşitlilik sergileyen geniş bir mantar grubu tarafından oluşturulurlar. Mantarlar derin dokulara genellikle travmatik inokülasyon sonucu giriş yaparlar ve apse formasyonu, iyileşmeyen ülserler ve dışarıya akıntı yapan sinüs kanalları oluşturarak orada lokalize olurlar. Konağın bağışıklık sisteminin mantarları tanımasıyla değişik şekillerde doku yıkımı ve sıklıkla da epitelyomatöz hiperplazi ortaya çıkar. Enfeksiyonlar *Acremonium* türleri ve *Fusarium* türleri gibi hiyalen küflerce, *Alternaria* türleri, *Cladosporium* türleri ve *Exophiala* türleri gibi pigmentli veya esmer mantarlarca (Feohifomikoz, Kromoblastomikoz) oluşturulabilir. Subkütanöz mikozlar lokalize kalma eğilimindedirler ve nadiren sistemik yayılım gösterirler.

Endemik Mikozlar

Endemik mikozlar klasik dimorfik mantar patojenleri olarak bilinen *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii* ve *Paracoccidioides brasiliensis* tarafından oluşturulan mantar enfeksiyonlarıdır. Bu

mantarlar termal dimorfizm sergilerler (37° C'de maya ya da sferül, 25° C'de ise küf şeklinde bulunurlar) ve genellikle de özel çevresel veya ekolojik kaynakları işgal ettikleri coğrafik bölgelere sınırlıdırlar. Endemik mikozlar sıklıkla sistemik mikozlar olarak da ifade edilir. Bunun nedeni, bu organizmaların gerçek patojenler olması ve sağlıklı bireylerde enfeksiyon oluşturabilmesidir. Son zamanlarda, dimorfik bir mantar olan *Penicillium marneffei* de endemik mikozlar oluşturan organizmaların listesine eklenmiştir. Bu organizmaların hepsi akciğerde primer bir enfeksiyon oluşturur, ardından da diğer organ ve dokulara yayılım gösterir.

Fırsatçı Mikozlar

Fırsatçı enfeksiyonlar normalde çevrede bulunan veya insan komensali olan mantarlara atfedilebilen enfeksiyonlardır. *Cryptococcus neoformans* hariç, bu organizmalar doğası gereği düşük ya da sınırlı virülans sergilerler ve güçten düşmüş, bağışıklığı baskılanmış veya prostetik cihaz yerleştirilmiş ya da vasküler katater yerleştirilmiş bireylerde enfeksiyon oluştururlar. Gerçekte herhangi bir mantar fırsatçı bir patojen gibi davranabilir ve bu şekilde tanımlanmış olan mantarların listesi her geçen yıl uzamaktadır. En sık karşılaşılan fırsatçı mantar patojenleri, mayalar olarak *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans*, küf olarak *Aspergillus* türleri ve de *Pneumocystis jirovecii*'dir. *Cryptococcus neoformans* sahip olduğu virülansı nedeniyle sıklıkla "sistemik" bir patojen olarak değerlendirilir. Bu mantarın immünolojik olarak normal bireylerde enfeksiyon oluşturabilmesine rağmen, bağışıklığı baskılanmış bireylerde daha sıklıkla görülen fırsatçı bir patojen olduğu ortadadır.

Özet

Mantar enfeksiyonu riski altındaki birey sayısının gittikçe artmasıyla birlikte, hekimlerin şüpheli bir enfeksiyonla karşılaştıklarında "mantarı düşünmeleri" bir zorunluluk olmuştur. Belgelenmiş mantar patojenlerinin listesi geniştir ve artık hiç kimse mantarları klinik örnekten izole edildiğinde "bu kontaminanttır" ya da klinik olarak anlamsızdır şeklinde göz ardı edemez veya reddedemez. Prognoz ve tedaviye yanıtın, enfeksiyona yol açan mantar tipinin yanı sıra, konağın bağışıklık durumu ile de değişiklik gösterebileceği açıktır. Bu nedenle, hekimler tanı ve tedaviye yönelik en uygun yaklaşımların yanı sıra, çeşitli mantarlarla da tanışık olmalıdırlar. Bu konular, Tablo 5-5'te gösterilen sınıflandırma şemasına göre, daha sonraki bölümlerde detaylı bir şekilde tartışılacaktır.

Sorular

1. Mantarlar bakterilerden nasıl ayrılır (büyüklük, çekirdek, sitozol, plasma membranı, hücre duvarı, fizyoloji, jenerasyon zamanı)?
2. Mantarların plazma membranı diğer ökaryotiklerinkinden (örn., memeliler) nasıl farklılık gösterir?
3. Bir maya ile bir küf arasındaki farklılık nedir?
4. *Anamorf* ve *teleomorf* terimleri ne anlama gelmektedir ve neden önemlidir?

Kaynakça

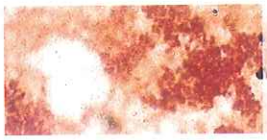
Pfaller MA, Diekema DJ: The epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 20:133-163, 2007.

Rees JR, et al: The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Area, 1992-1993: Results of population-based laboratory active surveillance. Clin Infect Dis 27:1138-1147, 1998.

Rheingold AL, et al: Systemic mycoses in the United States, 1980-1982. J Med Vet Mycol 24:433-436, 1986.

Warnock DW: Taxonomy and classification of fungi. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Wilson LS, et al: The direct cost and incidence of systemic fungal infections. Value Health 5:26-34, 2002.



6

Parazitlerin Sınıflandırması, Yapısı ve Çoğalması

Çeviren: Mehmet Tanyüksel

Bu bölüm, parazit sınıflandırmasını ve fizyolojisine girişi içermektedir. Bu kısa derleme, okuyucunun parazitik organizmalar arasında ilişki, hastalığın epidemiyolojisi ve bulaşmayı, spesifik hastalık gelişimi, hastalığın kontrol ve önlemi için olasılıkları anlamasını arttırmayı amaçlamaktadır. Taksonomiyi özellikle basitleştirerek tıbbi parazitoloji içindeki intestinal ve ürogenital protozoa, kan ve doku protozoa, nematod, sestod, trematod ve artropotları içeren temel bölümlere hitap edebilmek istedik.

Parazitlerin Önemi

Tıbbi Parazitoloji insanlarda ve diğer hayvanlarda hastalığa neden olma kapasitesindeki omurgalı hayvanların incelendiği bir çalışma alanıdır. Parazitik hastalıklar sıklıkla tropikal olarak düşünülen ve böylece daha sıcak ve dünyanın gelişmiş olan ülkelerde çalışan hekimler için daha az önemli olmasına karşın, dünya gittikçe daha küçük hale gelmekte ve hekimlerin parazitik hastalıklar hakkında bilgisi daha önemli olmaktadır. Parazitik enfeksiyonların global etkisi ve parazitle ilişkili ölümlerin sayısı şaşırtıcı seviyededir ve tüm sağlık çalışanları tarafından dikkat edilmek zorunluluğu vardır (Tablo 6-1). Turist, misyoner, barış gücü gönüllüleri ve diğerleri dünyanın ekzotik kısmında artan miktarda ziyaret yapmakta ve uzun süreli çalışmaktadırlar. Böylece Birleşik Devletler ve diğer birçok gelişmiş ülkelerde nadir olan parazitik ve diğer enfeksiyonlar için risk altında kalmaktadırlar. Enfekte hastalar için diğer kaynak gelişmiş olan ülkelerden sürekli artan mülteci (göçmen) sayısıdır. Sonuçta, insan immün yetmezlik virusu (HIV) ile enfekte kişiler olduğu kadar tıbbi tedavideki gelişmelere (örneğin organ transplantasyonu) eşlik eden büyük immünsupresyon sorunları belli parazitlerle oluşan enfeksiyonların gelişimi için bireylerde artan bir sayıda risk ortaya koymaktadır. Bu verilen tavsiyeler eşliğinde klinisyenler ve laboratuvar çalışanları, parazitik hastalıkların oluşma olasılığına karşı uyanık olmalı; tanı ve tedavide katkıda bulunacak uygun laboratuvar testlerin istenmesi, uygulanması ve yorumlanmasında eğitimli olmalıdırlar.

Sınıflandırma ve Yapı

İnsan parazitleri dört ökaryotik alem içinde sınıflandırılır: Protozoa, Animalia (Metazoa), Fungi ve Chromista (Tablo 6-2). Geleneksel olarak, parazit sınıflandırması çekirdek, hareket organellerin tipi ve çoğalma şekli gibi intrasitoplazmik yapıların morfolojisine göre yapılmaktadır (Tablo 6-3). Son zamanlarda yeni taksonomik görüş birliği daha düşük organizmaların (Protozoa, Fungi ve Chromista gibi) moleküler biyoloji ve biyokimyasını anlamada gelişmelere temel olarak ortaya çıkmaktadır. Small subunit ribosomal RNA (SSU rRNA) ve protein dizilerinin karşılaştırması gelişimsel farklılıklar temeline dayalı gruplar arasında organizmaları düzenleme olasılığını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, prokaryot orijinleriyle ökaryotik hücrelerde bulunan belirli organellerin tanımlanması tüm canlı organizmaları realistik ve gelişimsel taksonomik şemayla birlikte organize etme olasılığına sahiptir. Protozoa ve Chromista yaşam fonksiyonlarının bir tek hücrede oluştuğu hayvanlar alemidir. Mikrosporidiyanlar da tek hücreli organizmalardır ve önceleri protozoanlar arasında sınıflandırılmaktaydı. Bununla birlikte protozoonlardan ziyade mantarlara yakın olduğu düşünülmektedir ve Fungi ile yeniden sınıflandırılmaktadır. Bu yeniden sınıflandırmaya rağmen, parazitologlar arasında bu gruba katılanlarda bir çekingenlik vardır. Oysaki mikologlar bunu kabul etmede çekingendirler. Böylece yerleşmiş tanı, epidemiyolojik ve tedavi nedenleri olduğu kadar tarihsel gelişimi yüzünden, mantarlara daha çok benzeyen

Tablo 6–1. Dünyada Tahmin Edilen Parazitik Enfeksiyonlar

Enfeksiyon	Maluliyet ile geçen yaşam yılında hastalık (bin)	Ölüm (bin)†
Sıtma	42,280	1124
Lenfatik filaryöz	5644	0
Leyşmanyoz	2357	59
Kancalı kurt	1825	—
Şistozomiyaz	1760	15
Trikuryaz	1649	—
Afrika triponozomiyazı	1598	50
Askaryaz	1181	—
Onkoserkaryaz	987	0
Chagas hastalığı	649	13

Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasite infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23:233-242, 2004; and Hoetz PJ, et al: Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med 357:1018-1027, 2007 makalelerinden uyarlanmıştır.
†Elde edilebilen yerlerdeki mortalite bilgisi

bilgilerle mikrosporidyaları protozoonlarla beraber tartışmayı aklımızda tutacağız. **Metazoanlar** olarak da bilinen Animalia alemi üyeleri doku ve organlarda organize olan hücresel yapılarda oluşan yaşam fonksiyonlarındaki çoklu hücre hayvanlarıdır.

Protozoa

Protozoa, 2-100 μm boyutlarında basit mikroorganizmalardır. Protoplazmaları bir hücre membranı ile çevrilidir ve çekirdek, endoplazmik retikulum, yiyecek deposu olan granüller, konraktil / sindirim vaküollerini içeren değişik organeller içermektedirler. Çekirdek kümeleşmiş ve dağılmış kromatin ile bir merkezi karyozom bulunmaktadır. Hareket organelleri, basit sitoplazmik çıkartı ya da psödopodlardan (yalancı ayak) kamçı ya da kirpik gibi daha kompleks yapılara kadar değişiklik göstermektedirler. Protozoa alemi, yedisi tıbbi parazitolojiyi ilgilendiren 13 büyük subgrup ya da aileden oluşmaktadır.

Kamçılılar: Metamonada, Parabasala, Percolozoa ve Euglenozoa

Daha önce Mastigophora altailesinde gruplandırılan kamçılılar artık şimdi dört aile (Metamonada, Parabasala, Percolozoa ve Euglenoza) altında dağılmışlardır. Kamçılılar, kamçı hareketi ile hareket ederler. Kamçı sayısı ve pozisyonu farklı türlerde değişiklikler gösterir. Buna ilaveten, kamçı ile birliktelik gösteren özel yapılar tür tanımlamasında yararlı olabilecek karakteristik morfolojik bir görünüş oluşturabilirler.

Tablo 6–2. Tıbbi Önemi Olan Parazitler

Alem	Aile	Organizma
Protozoa	Metamonada (kamçılılar)	*Giardia, Chilomastix*
	Parabasala (kamçılılar)	*Dientamoeba, Trichomonas*
	Percolozoa (kamçılılar)	*Naegleria*
	Euglenozoa (kamçılılar)	*Leishmania, Trypanosoma*
	Amoebozoa (amipler)	*Acanthamoeba, Balamuthia, Entamoeba*
	Sporozoa (sporozoanlar)	*Cryptosporidium, Cyclospora, Toxoplasma, Babesia, Plasmodium*
	Ciliophora (silyalılar)	*Balantidium coli*
Chromista	Bigyra	*Blastocystis hominis*
Fungi	Microspora (microsporidian)	*Encephalitozoon, Enterocytozoon, Brachiola, Microsporidium, Nosema*
Animalia	Nemathelminthes (Nematoda, yuvarlak solucanlar)	*Trichinella, Trichuris, Ancylostoma, Necator, Ascaris, Dracunculus filaria, Enterobius, Strongyloides*
	Platyhelminthes	*Trematodes, Cestodes*
	Arthropoda	Crustaceans, spiders, insects, true bugs

Tablo 6–3. Patojen Parazitlerin Biyolojik, Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri

Organizma Sınıf	Morfoloji	Çoğalma	Hareket Organelleri	Solunum	Beslenme
Protozoa					
Amipler	Tek hücreli; kist ve trofozoit formaları	İkiye bölünerek çoğalma	Psödopodlar	Fakültatif anaerop	Pinositoz ya da fagositoz sindirim
Kamçılılar	Tek hücreli; kist ve trofozoit formları; olasılıkla hücreiçi	İkiye bölünerek çoğalma	Kamçı	Fakültatif anaerop	Basit difüzyon ya da sitostom pinositoz ya da fagositoz ile sindirim
Silyalılar	Tek hücreli; kistler ve trofozoit	İkiye bölünerek çoğalma	Silya	Fakültatif anaerop	Sitostom, besin vakuolü ile sindirim
Sporozoa	Tek hücreli, sıklıkla hücreiçi; trofozoit,, sporozoit, kist (ookist) gametleri içeren çoklu formlar	Şizogoni ve sporogoni	Yok	Fakültatif anaerop	Basit difüzyon
Fungi					
Microsporidia	Zorunlu hücre içi formlar; küçük, basit hücreler ve sporlar	İkiye bölünerek çoğalma, şizogoni ve sporogoni	Yok	Facultative anaerobe	Basit difüzyon
Helmintler					
Nematodlar	Çoklu hücre; yuvarlar, düz, iğimsi, tübüler, sindirim kanalı, olasılıkla tutunmak diş ya da plakları kullanır attachment	Ayrı cinsiyet	Tek organel yok; aktif muskuler motilite	Erişkinler: genellikle anaerobik larvalar; olasılıkla aerobik	Vücut sıvıları, dokuları ya da sindirim içerikleriyle ya da absorbsiyon
Trematodlar	Çok hücreli; yaprak biçimli oral ve ventral çekmenler, kör bağırsak kanalı	Hermafrodit (*Schistosoma* grubu ayrı cinsiyete sahiptir)	Tek organel yok; aktif muskuler motilite	Erişkinler: genellikle anaerobik	Vücut sıvıları, dokuları ya da sindirim içerikleriyle ya da absorbsiyon
Sestodlar	Çoklu hücre; segmente vücut (proglottid) ile baş; sindirim kanalı yok, başta kanca ve/ veya çekmenler (yapışmak için)	Hermafrodit	Tek organel yok; genellikle mukozaya yapışır; olasılıkla muskuler motilite (proglottidler)	Erişkenler: genellikle anaerobik	Bağırsaklardan besinlerin absorbsiyonu
Artropodlar					
Myriapoda	Uzamış; çok bacak; ayrı baş ve boyun; ilk segmentte zehirli pençeler	Ayrı cinsiyet	Bacaklar	Aerobik	Karnivor (et yiyen)
Pentastomida	Kurt şeklinde; silindirik ya da yassı; iki farklı vücut bölgesi; sindirim ve çoğalma organları; dolaşım ve sindirim sistemlerinden yoksun	Ayrı cinsiyet	Kaslarıyla motilite	Aerobik	Vücut sıvı ve dokusuyla sindirim
Crustacea	Sert dış kabuk; tek çift maksilla; beş çift yarık ayak	Ayrı cinsiyet	Bacaklar	Aerobik	Vücut sıvı ve dokusuyla sindirim, karnivor

Devamı

Tablo 6–3. Patojen Parazitlerin Biyolojik, Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri—devamı

Organizma Sınıf	Morfoloji	Çoğalma	Hareket Organelleri	Solunum	Beslenme
Chelicerata (Arachnida)	Vücut sefalotoraks ve abdomen diye ikiye ayrılmış; sekiz bacak ve zehirli dişler	Ayrı cinsiyet	Bacaklar	Aerobik	Karnivor
Insecta	Vücut: baş, toraks ve abdomen; bir çift anten; üç çift uzantı, iki çifte kadar kanatlar	Ayrı cinsiyet	Bacaklar, kanatlar	Aerobik	Sıvı ve dokuların sindirimi

Amoebozoa

Amipleri içeren Amebozoa ailesi, eski Sarcodina altailesine eşittir. Amiplerin hareketi psödopodların ("yalancı ayak") dışarı doğru atımı ile eşlik etmektedir. Amipler fagositiktir ve tübüler kristalarıyla mitokondri içermektedir.

Sporozoa

Sporozoa ailesi organizmaları sıklıkla **Apicomplexa** (Apikompleks) ya da **Coccidia** (Koksidia) olarak tanımlanmaktadır. Sporozoa seksüel olarak çoğalan geniş bir grubu içermektedir, elektron mikroskopik seviyesinde benzer morfoloji ve karşılaştırılabilir yaşam döngüsüyle spor oluşturan protozoanlardır. Bu organizmalar, apikal ucunda konak hücresine penetre olan organizma substansları ve böylece hücre içi parazit oluşturan organeller sistemine sahiptir.

Ciliophora

Ciliophora ailesi serbest yaşayan ve simbiyotik türlerin bir çeşidini içeren silyalılardan oluşmaktadır. Silyar hareket, saça benzer dizilerin ya da silyaların koordineli hareketinden oluşur. Silya yapısal olarak kamçıya benzerdir ancak genellikle daha kısa ve daha fazla sayıdadırlar. Bazı silyalılar çok çekirdeklidir. İnsanların tek silyalı paraziti *Balanditium coli*; biri büyükçe ve geniş yapılı makronükleus, diğeri de küçük yapılı mikronükleus olmak üzere iki çekirdek içermektedir.

Chromista

Chromista alemi 1989'da, orijinal olarak, ökaryotik çift kamçılı konak ve kloroplastlarını kaybeden simbiyotik kırmızı algler arasındaki çoğunlukla da algler olmak üzere bitkiye benzer birçok organizmaların birleşmesinden oluşturulmuştur. Daha önceleri Fungi ile Protozoa arasında gidip gelen *Blastocystis hominis* 18S rRNA analizi ve diğer moleküler kanıtlara dayanarak şimdi ise Chromista (Bigyra ailesi, Blastocystea sınıfı) içinde yer bulmuştur. *B. hominis* insanlarda parazitlik yaptığı bilinen ilk kromisttir.

Fungi

Microspora (Microsporidian'lar)

Önceleri Protozoa ile sınıflandırılan Microsporidia günümüzde α ve β tubulin sekansı ve moleküler olarak eşlik eden hsp70 sekans ağacına dayanarak dejenere (bozulmuş) fungi (mantar) olarak kabul edilmektedir. Fungal yapı için ilave kanıtlar; kitinden yapılı sporlu duvarları, Golgi'nin yokluğu ve fungal askomiçetlerden ayırtedilemeyen bir mitotik mekanizma içermesidir. Microspora hem mitokondri hem de peroksizomları olmayan hücre içi küçük parazitlerdir. Onlar konak hücreye enfektif materyali (sporoplazm) enjekte etmekte kullandıkları kompleks tubuler çıkarma (atma) mekanizmasına (polar tüp) sahip spor yapılarıyla karakterizedir. Polar tüpün orijini ve enfeksiyonun özgü yönteminin hücre içi parazitlik için hem gerekli hem de yeterli oldukları düşünülmektedir.

Animalia (Metazoa)

Animalia (Metazoa) alemi, Protozoa, Chromista ya da Fungi olmayan tüm ökaryotik organizmaları içermektedir. Bu bölümde büyük önemi olan iki grup organizma tartışılacaktır: helmintler (kurtlar) ve artropotlar (yengeçler, insektler, keneler ve benzerleri).

Helmintler

Helmintler uzamış ve bilateral simetrik kompleks çok hücreli organizmalardır. Protozoan parazitlerden oldukça daha büyük -1 mm'den küçük-1 m bazen de daha büyük- boyutlardadır. Bazı helmintlerin dış yüzeyleri hücre içermeyen kütikül ile çevrilidir ve düz ya da sırt çizgisi, diken ve yumrulardan oluşmaktadır. Yassı helmintlerin koruyucu yüzeyi **tegument** olarak da isimlendirilmektedir. Sıklıkla helmintler çengeller, emici diskler, dişler ya da plaklar gibi ayrıntılı işlenmiş ek yapılar da içermektedir. Bu yapılar genelde ön tarafta yer alır ve organizmaları sınıflandırma ve tanımlamada oldukça yararlıdır

(Tablo 6-3). Helmintler tipik olarak primitif sinir ve boşaltım sistemlerine sahiptir. Bazıları sindirim sistemine sahiptir bununla birlikte bir dolaşım sistemleri yoktur. Helmintler, Nemathelminths ve Platyhelminthes olmak üzere iki kola ayrılmaktadır.

NEMATHELMINTHES

Nemathelminthes ailesi silindirik yapıları olan yuvarlak solucanlardan oluşurlar. Yuvarlak solucanlar cinsiyetleri ayrıdır ve bu organizmalar tam bir sindirim sistemine sahiptirler. Nemathelminthes intestinal parazitler olabilmekte ya da kan ve dokuları enfekte edebilmektedirler.

PLAYTYHELMINTHES

Platyhelminthes ailesi helmintler filumu, vücutları şerit segmentleri ya da yaprak biçimli yassı biçimli kurtlardan oluşur. Platyhelminthes trematodlar ve sestodlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Trematodlar ya da kurtlar yaprak biçimli yapıları vardır. Çoğu hermafrodittir (erkek ve dişi cinsel organları tek vücutta olması). Sindirim sistemleri tam değildir ve sadece kesecik tüplerden oluşmuştur. Yaşam döngüleri komplekstir, yumuşakçalar ilk ara konak, diğer suda yaşayan hayvanlar ya da bitkiler ikinci ara konaktırlar.

Sestodlar ya da şerit biçimli kurtlar proglottid ya da segment şeritlerinden oluşan vücut yapısına sahiptirler. Tümü hermafrodittir, sindirim sistemleri yoktur, beslenmelerini vücut yüzeyinden absorbsiyonla yaparlar. Bazı sestodların yaşam döngüleri basit ve direkttir oysaki diğerleri komplekstir ve mutlaka bir ya da daha fazla ara konak gereksinimi duyarlar.

Artropotlar

Animalia alemi içinde en büyük grup Arthropoda ailesidir. Artropotlar, direkt olarak invaziv ya da yüzeyel (enfestasyon) hastalık proçesinde ya da direkt olarak ara konak, protozoan ve helmintik parazitleri içeren birçok enfeksiyöz ajanın vektörleri olarak kompleks çok hücreli organizmalardır (Tablo 6-4). Bunlar ek olarak, artropotlar ısırarak ya da sokarak zehirlenme olayıyla insanlarda lokal alerjik ve hipersensitivite reaksiyonlarından şiddetli anaflaktik şok ve ölümlere kadar değişen reaksiyonlara neden olabilirler. Beş büyük artropot kategorisi vardır.

MYRIAPODA

Myriapoda (eski ismiyle Chilopoda) kırkayak olarak bilinen karasal formlarından oluşur. Bu organizmalar ağrılı "ısırık" oluşturan zehirli pençelerinden ötürü tıbbi öneme sahiptir.

PENTASTOMIDA

Pentastomidler ya da dil kurtları, reptillerden, kuşlardan ve memelilerden kan emen endoparazitlerdir. Erişkin pentastomidler, iki farklı vücut bölgesine (anteriorda baş veya sefalotoraks ile abdomen) sahip, beyaz, silindirik veya yassı parazitlerdir. İnsanlar bu parazitler için ara konak olabilir.

CRUSTACEA

Crustacea'lar, yengeç, kerevit, karides ve kopepod gibi bilinen suda yaşayanları içerir. Birkaçı değişik intestinal ya da kan ve doku helmintlerinin yaşam döngülerinde arakonak olarak yer alırlar.

CHELICERATA

Chelicerata (eskiden Arachnida) akar, keneler, örümcek ve akrepler gibi karasal formlardan oluşur. Insektlerin aksine, bu hayvanlar kanatsız ve antensizdirler, insektlerde üç çift iken erişkinler dört çift bacağa sahiptirler. Tıbbi önemleri mikrobiyal hastalıklarda vektör (akar ve keneler) olmaları veya ısırma (örümcekler) ya da sokma (akrepler) ile zehirli hayvanlar olmalarıyladır.

INSECTA

Insecta sivrisinekler, sinekler, titrek küçük sinekler, pireler, bitler, yaban arıları ve karıncalar gibi hayvanları bilinen su ve karasal formlardan oluşur. Kanatları ve antenleri bulunmaktadır ve erişkinleri üç çift bacaklara sahiptir. Tıbbi önemleri birçok insekt, mikrobiyal hastalıklar (sivrisinekler, pireler, bitler ve böcekler) için vektörlük yapmaları ya da zehirli hayvanlar olarak sokmalarıdır (arılar, yaban arıları ve karıncalar).

Fizyoloji ve Çoğalma

Protozoa

Parazitik protozoonların beslenme gereksinimleri genellikle basittir ve organik besinlerin sindirimine gereksinim duyarlar. Amipler, amebokamçılılar ve belli diğer protozoonlarda bu sindirim pinositoz ilkel proçesi ya da solubl ya da parçacık maddenin fagositozuyla tamamlanmaktadır (Tablo 6-3). Yutulmuş materyal sindirim vakuollerinde etrafı çevrelenmiştir. Kamçılar ve kirpikler genellikle belirli alan ya da yapı olan peristom ya da sitostomda yiyecekleri içine çekerler (yutarlar). Hücre içi mikrosporidya gibi diğer tek hücreli parazitler basit difüzyon ile yiyecekleri sindirirler. Yutulan yiyecek materyali intrasitoplazmik granüller ya da vakuollerde tutulu kalabilir. Sindirilemeyen partiküller ve atıklar hücre yüzeyinde materyalin dışarı atılması ile hücreden elimine olabilmektedirler. Çoğu parazitik protozoada solunum fakültatif anaerobik süreçle tamamlanmaktadır.

Sert ve olumsuz çevre koşullarında yaşamını devam ettirebilmek için birçok parazitik protozoa daha az metabolik aktif olacağı kist formuna dönüşürler. Bu kist öldürücü fiziksel ve kimyasal hasarlardan organizmayı koruyucu kapasitedeki kalın dış hücre duvarı ile sarılmıştır. Kist formu birçok protozoan parazitin yaşam döngüsünde gerekli bir bölümdür ve dış çevrede konaktan konağa organizmanın geçişini kolaylaştırır (Tablo 6-4). Parazitler konaktan konağa direkt bulaşma ya da yaşam döngülerini tamamlamak için artropot vektöre gereksinimine dayanan kistler oluşturamazlar (Tablo 6-4).

Tablo 6–4. Patojen Parazitlerin Bulaşması ve Dağılımı

Organizma	Enfektif Form	Yayılma Mekanizması	Dağılım
Intestinal Protozoa			
Entamoeba histolytica	Kist/trofozoit	İndirekt (fekal-oral) Direkt (veneryal)	Tüm dünyada
Giardia lamblia	Kist	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Dientamoeba fragilis	Trofozoit	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Balantidium coli	Kist	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Isospora belli	Ookist	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Cryptosporidium türleri	Ookist	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Enterocytozoon bieneusi	Spor	Fekal-oral yol	Kuzey Amerika, Avrupa
Ürogenital Protozoa			
Trichomonas vaginalis	Trofozoit	Direkt (veneryal) yol	Tüm dünyada
Kan ve Doku Protozoa			
Naegleria ve *Acanthamoeba* türleri	Kist/trofozoit	Direkt inokülasyon, inhalasyon	Tüm dünyada
Plasmodium türleri	Sporozoit	*Anopheles* sivrisinek	Tropikal ve subtropikal bölgeler
Babesia türleri	Piriform	Ixodes kene	Kuzey Amerika, Avrupa
Toxoplasma gondii	Ookist ve doku kisti	Fekal-oral yol, karnivorizm	Tüm dünyada
Leishmania türleri	Promastigot	Phlebotomus tatarcık	Tropikal ve subtropikal bölgeler
Trypanosoma cruzi	Tripomastigot	Reduviid böceği	Kuzey, Güney ve Orta Amerika
Trypanosoma brucei	Tripomastigot	Tsetse sineği	Afrika
Nematodlar			
Enterobius vermicularis	Yumurta	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Ascaris lumbricoides	Yumurta	Fekal-oral yol	Düşük sanitasyon bölgeleri
Toxocara türleri	Yumurta	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Trichuris trichiura	Yumurta	Fekal-oral yol	Tüm dünyada
Ancylostoma duodenale	Filariform lava	Kontamine topraktan direkt deri penetrasyonu	Tropikal ve subtropikal bölgeler
Necator americanus	Filariform larva	Direkt deri penetrasyonu, otoenfeksiyon	Tropikal ve subtropikal bölgeler
Strongyloides stercoralis	Filariform larva	Direkt deri penetrasyonu, otoenfeksiyon	Tropikal ve subtropikal bölgeler
Trichinella spiralis	Dokuda enkiste larva	Karnivorizm	Tüm dünyada
Wuchereria bancrofti	Üçüncü dönem larva	Sivrisinek	Tropikal ve subtropikal bölgeler
Brugia malayi	Üçüncü dönem larva	Sivrisinek	Tropikal ve subtropikal bölgeler
Loa loa	Filariform larva	Chrysops sineği	Afrika
Mansonella türleri	Üçüncü dönem larva	Isıran titrer sinek ya da kara sinekler	Afrika, Orta ve Güney Amerika
Onchocerca volvulus	Üçüncü dönem larva	Simulium kara sinek	Afrika, Orta ve Güney Amerika

Tablo 6–4. Patojen Parazitlerin Bulaşması ve Dağılımı–devamı

Organizma	Enfektif Form	Yayılma Mekanizması	Dağılım
Dracunculus medinensis	Üçüncü dönem larva	Enfekte cyclops yutulması	Afrika, Asya
Dirofilaria immitis	Üçüncü dönem larva	Sivrisinek	Japonya, Avusturalya, ABD
Trematodlar			
Fasciolopsis buski	Metaserkarya	Su bitkilerindeki enkiste metaserkaryanın yenmesi	Çin, Güneydoğu Asya, Hindistan
Fasciola hepatica	Metaserkarya	Su bitkilerinde metaserkarya	Tüm dünyada
Opisthorchis (Clonorchis) sinensis	Metaserkarya	Tatlı su balıklarda enkiste metaserkarya	Çin, Japonya, Kore, Vietnam
Paragonimus westermani	Metaserkarya	Tatlısu kabuklularında enkiste metaserkarya	Asya, Afrika, Hindistan, Latin Amerika
Schistosoma türleri	Serkarya	Serbest yüzen serkaryanın deriden direkt penetrasyonu	Afrika, Asya, Hindistan, Latin Amerika
Sestodlar			
Taenia solium	Sistiserkus, yumurta ya da proglottid	Enfekte domuzun yenmesi; yumurtanın alınması (sistiserkuzis)	Domuz yiyen ülkeler: Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Latin Amerika
Taenia saginata	Sistiserkus	Etteki sistiserkusun yenmesi	Tüm dünyada
Diphyllobothrium latum	Sparganum	Balıktaki sparganumun yenmesi	Tüm dünyada
Echinococcus granulosus	Embriyonlu yumurta	Enfekte köpeklerden yumurtaların alınması	Koyun yetiştiren ülkeler: Avrupa, Asya, Afrika, Avusturalya, ABD
Echinococcus multilocularis	Embriyonlu yumurta	Enfekte hayvanlardan yumurtaların alınması, fekal-oral yol	Kanada, Kuzey ABD, Orta Avrupa
Hymenolepsis nana	Embriyonlu yumurta	Yumurtanın alınması, fekal-oral yol	Tüm dünyada
Hymenolepsis diminuta	Sistiserkus	Kontamine hububat ürünlerindeki enfekte böceklerin alınması	Tüm dünyada
Dipylidium caninum	Sistiserkoid	Enfekte pirelerin alınması	Tüm dünyada

Kist formuna ilaveten, birçok parazitik protozoan parazit yüzey antijenlerini sürekli değiştirerek konak immün sisteminden kaçmasına izin veren ve böylece konak içinde yaşamlarını sürdürebilen özenli immün kaçış mekanizmalarını geliştirmektedirler. Sporozoanlar gibi bazı protozoanın yaşam döngüsü seksüel çoğalma periyodu (sporogoni veya gametogoni) ile değişken çoklu bölünme (şizogoni) olmasına karşın protozoa arasında çoğalma genellikle basitçe ikiye bölünerek çoğalma (merogoni) şeklindedir.

Animalia (Metazoa)

Helmintler

Helmintik parazitlerin besin gereksinimleri konak doku, sıvı, ya da her ikisinin doku yıkımı sonucu aktif sindirimi ile ya da intestinal içerik ve onu çevreleyen sıvılardan besinin pasif absorbsiyonuyla karşılanmaktadır (Tablo 6-3). Birçok helmintin muskuler motilitesi büyük miktarda enerjiyi harcamakta ve kurtlar karbohidratları hızlıca metabolize etmektedirler. Besinler çoğu helmintte en yüksek seviyede içerik bulunan glikojende stoklanır. Protozoadaki solunuma benzer şekilde helmintte solunum temel olarak anaerobiktir oysaki larval formlar oksijene gereksinim duyarlar.

Helmintlerin enerji gereksinimlerinin önemli bir bölümü çoğalma sürecine desteklemeye adanmıştır. Birçok kurt hergün 200 bin yumurta/larva verecek kadar oldukça üretkendir. Genelde helmintik parazitler yumurta atarlar (ovipar) oysaki birkaç tür larva doğurabilir (vivipar). Larva her zaman morfolojik olarak erişkin parazitten farklıdır ve birkaç gelişim safhasına uğramakta ya da erişkin olmadan önce gömlek değiştirmek zorundadırlar.

Birçok helmint için en büyük koruyucu engel dayanıklı dış tabakadır (kütikül ya da tegument). Kurtlar ayrıca konak hücreleri bozacak ve immünolojik/hücresel savunma mekanizmalarını etkisizleştirecek enzimleri salgılarlar. Protozoan parazitlere benzer şekilde bazı helmintler dış yüzeylerindeki antijenik özelliklerini değiştirecek kabiliyete sahiptirler ve böylece konak immün yanıttan kurtulurlar. Bu işlem konak antijenlerinin dış yüzey kütiküler tabakaya geçişimin olduğu bölümde tamamlanmaktadır. Bu yolla kurtlar immünolojik tanınmadan kaçınır ve bazı hastalıklarda (örn şistozomiyaz) konak içinde yıllarca parazitin yaşamasına imkân verir.

Artropotlar

Artropotlar segmentli vücut, çift eklem uzantılar, çok iyi gelişmiş sindirim ve sinir sistemine sahiptir. Cinsiyetleri ayrıdır. Solunum suda yaşayanlarda solungaçlarla, karasal olanlarda ise tubuler vücut yapılarıyladır. Tümü ekzoskeleton diye isimlendirilen sert kitin ile kaplıdır.

Özet

Bir doktorun günümüzde parazitik hastalıkların farkında olması şüphesiz tıp pratik tarihindeki herhangi bir zamandan daha kritik haldedir. Doktorlar bugün sıtmadan korunmada, uzak bölgelere seyahatlerinde taze sebze ve meyveleri tüketmeleri ve içme sularındaki riskleri hakkında hastaların sorularına daha iyi yanıt verebilmeleri için hazırlık yapmalıdırlar. Parazitik hastalıkların bu bilgisi ile doktor seyahatten dönenler için belirti, semptom ve kuluçka sürelerini de değerlendirebilmeli, tanı koyabilmeli ve olası bir parazitik hastalık için tedaviye başlayabilmelidir. İmmün baskın bireylerde parazitik hastalıkların riskleri kazanılmış immün yetmezlik sendromu ile birlikte anlamalı ve göz önünde tutulmalıdır.

Tıp müfredatında yabancı ülkelere seyahat edenler ve göçmenleri içeren parazitik hastalıklar hakkında iyi bir eğitim, pratik yapan hekimlerin üzerinde çokça durduğu bir gereksinim şeklinde değildir. İnsanların hastalıklarından sorumlu olan önemli parazitlerin çoğu artropot vektörlerle bulaşmakta veya kontamine yiyecek ve suyun tüketilmesi ile kazanılmaktadır. Bulaşmanın değişik yolları ve parazitik hastalıkların dağılımı ileride takip eden bölümlerde uygun detaylarıyla sunulmuştur. Bununla birlikte Tablo 6-4'deki bilgi bir taslak halinde temsil edilmiştir.

Sorular

1. Protozoa sert çevre koşullarına nasıl adapte olmaktadırlar?
2. Hangi morfolojik formlar konaktan konağa protozoanın bulaşımında önemlidir?
3. Schistosomlar gibi helmintler konak immün yanıttan nasıl kaçmaktadırlar?
4. Artropotlar insanlarda hastalığı nasıl oluşturmaktadırlar?

Kaynakça

Cavalier-Smith T: A revised six-kingdom system of life. Biol Rev 73:203-266, 1998.

Cox FEG:History of humanparasitology. Clin Microbiol Rev 15:595-612, 2002.

Cox FEG: Taxonomy and classification of human parasites. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

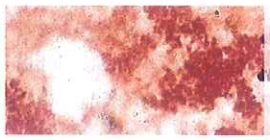
Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasite infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23:233-242, 2004.

Garcia LS: Diagnostic Medical Parasitology, 5th ed. Washington, DC, ASM Press, 2006.

Hoetz PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al: Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med 357:1018-1027, 2007.

Markell EK, John DT, Krotoski WA: Markell and Voge's Medical Parasitology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

Murray PR, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.



7

İnsanda Normal ve Patojen Mikrobiyal Flora

Çeviren: Efsun Akbaş

Tıbbi mikrobiyoloji hayvanlar (özellikle insanlar) ile bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler gibi mikroorganizmalar arasındaki etkileşim üzerine bir çalışmadır. İlgi daha çok bu etkileşimin sonucu olan hastalıklar üzerine yoğunlaşmış ise de mikroorganizmaların insanın varlığını sürdürmesinde kritik bir rol oynadığı da kabul edilmektedir. Normal flora topluluğuna ait mikroorganizmalar besinlerin metabolize edilmesine katılırlar, asli büyüme faktörlerini sağlarlar, yüksek virülan mikroorganizmaların enfeksiyonlarına karşı korurlar ve immün yanıtı stimüle ederler. Bildiğimiz kadarıyla, bu organizmaların yokluğunda yaşam imkânsız olabilir.

İnsan bedeni içindeki ve üzerindeki mikrobiyal flora yaş, beslenme, hormonal durum, sağlık ve kişisel hijyen gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenen bir daimi değişkenlik hali içindedir. İnsan fetusu korunaklı steril bir çevrede yaşarken yeni doğan bebek anneden ve çevreden gelen mikroplara maruz kalır. Önce bebeğin derisi kolonize olur, bunu orofarinks, gastrointestinal sistem ve diğer mukozal yüzeylerin kolonizasyonu takip eder. İnsan yaşamı boyunca bu mikrobiyal popülasyon değişmeye devam eder. Sağlıktaki değişiklikler bizimle birlikte varlığını sürdüren heterojen organizmalar arasındaki hassas dengeleri ciddi ölçüde yıkabilir. Örneğin, hastaneye yatış, orofarinkste normalde bulunan avirülan organizmaların yerini, akciğerlere yerleşip pnömoniye neden olabilecek gram-negatif çomakların (*Klebsiella, Pseudomonas* gibi) almasına yol açabilir. Benzer şekilde bağırsaklarda bulunan bakteriler gastrointestinal sistemde *Clostridium difficile*'nin çoğalmasını sınırlar. Ancak, antibiyotik kullanımında bu yerel flora uzaklaştırılmış olacağından, C.*difficile* çoğalabilir ve diyareli hastalığa ve kolite yol açar.

Bir bireyin bir organizma ile karşılaşması şu üç sonuçtan birini doğurur. Organizma kişide; (1) geçici olarak kolonize olabilir, (2) kalıcı olarak kolonize olabilir veya (3) hastalığa neden olabilir. **Kolonizasyon** ve **hastalık** arasındaki farkı anlamak önemlidir. (Not: çoğu kişi yanlış bir şekilde *enfeksiyon* terimini her iki terimle aynı anlamlıymış gibi kullanmaktadır). İnsanları kolonize eden organizmalar (saatler veya günler gibi kısa bir dönem için [geçici] veya kalıcı olarak) normal vücut fonksiyonları ile çatışmaz. Buna karşılık, mikrop ve insan arasındaki etkileşim konağın hasarıyla karakterli bir patolojik sürece neden olduğunda hastalık meydana gelir. Bu süreç mikrobiyal faktörlerin (mikrobun organların hasarı ile sonuçlanacak şekilde çoğalması ya da toksinler veya sitotoksik enzimler salması) veya konağın organizmaya karşı immün yanıtının (örn., Coronavirus enfeksiyonuna bağlı ve hastanın virüse immün yanıtı olarak gelişen ciddi akut solunumsal sendrom [SARS] patolojisi) bir sonucudur.

Tıbbi mikrobiyoloji anlayışı yalnızca farklı mikrop sınıflarına değil, onların hastalığa yol açma eğilimlerine dair bilgi birikimini de gereksinir. Çok azı **zorunlu patojenlerin** (yani, insanda her zaman hastalıkla ilişkili organizmaların) yol açtığı enfeksiyonlardır. Zorunlu patojenlere ve neden oldukları hastalıklara örnek olarak *Mycobacterium tuberculosis* (tüberküloz), *Neisseria gonorrhoeae* (gonore), *Francisella tularensis* (tularemi), *Plasmodium* spp. (sıtma), ve rabies virus (kuduz) verilebilir. İnsandaki enfeksiyonların çoğu, tipik olarak hastaların normal mikrobiyal florasının üyesi olan organizmalar (örn., *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans)* bir diğer ifade ile **fırsatçı patojenler** tarafından meydana getirilir. Bu organizmalar normal olarak bulundukları yerde hastalığa yol açmazlar, ancak kan, dokular gibi korunmamış bölgelere girecek olurlarsa hastalık oluştururlar. Zorunlu ve fırsatçı patojenlerde virülanstan sorumlu spesifik faktörler sonraki bölümlerde ele alınacaktır. Eğer bir hastanın immün sistemi hasarlı ise bu hasta fırsatçı patojenlerin neden olduğu hastalıklara daha duyarlıdır.

İnsan vücudunu kolonize eden mikrobiyal topluluk pek çok ve çeşitlidir. Bu topluluğun oluşumuna dair bilgi birikimimiz hâlihazırda kapsamlı kültür tekniklerine dayanmaktadır; bununla birlikte, mikropların ancak küçük bir kısmının kültüre edilebildiği tahmin edilmektedir. Mikrobiyal topluluğu daha iyi anlamak için, tüm insan mikrobiyal bileşimini ve onun insan sağlığı ve hastalanmasındaki rolünü ortaya çıkarmayı hedefleyen büyük bir proje başlatılmıştır. İnsan vücudunun bütün deri ve mukozal yüzeyleri genomik tekniklerle sistematik olarak analiz edilecektir. Proje (**Human Microbiome Project, HMP**) 2008 yılında başlatıldığından bu bölüm yazılırken çalışmanın sonuçları henüz ortaya çıkmamıştı. Bununla beraber en son bilgiler için size HMP web sayfasını önerebilirim: http://nihroadmap.nih.gov/hmp/. Bu nedenle, bu bölümde tartışılan bilgiler, bizim hâlihazırda ne bildiğimizden çok, önümüzdeki 5 yılda hayli farklı olabilecek ne öğreneceğimizi anlamaya çalışarak, sistematik kültürlerden elde edilen verilere dayanacaktır.

Solunum Yolu ve Baş

Ağız, Orofarinks ve Nazofarinks

Üst solunum yolu, her aerobik bakteri için 10 ila 100'ü anaerob olan çeşitli organizmalarla kolonizedir (Kutu 7-1). En yaygın anaerobik bakteriler *Peptostreptococcus* ve ilişkili anaerobik koklar ile *Veillonella, Actinomyces* ve *Fusobacterium* spp'dir. En yaygın aerobik bakteriler ise *Streptococcus, Haemophilus* ve *Neisseria* spp'dir. Bu organizmaların göreceli oranları anatomik bölgeye göre farklılık gösterir; örneğin diş yüzeyindeki mikrobiyal flora tükürük veya dişeti altının florasından oldukça farklıdır. Üst solunum yolunda yaygın organizmaların çoğu nispeten avirülandır ve bunlar normalde steril vücut bölgelerine (örn., sinüsler, orta kulak ve beyin) geçmedikleri sürece nadiren hastalıkla ilişkilidirler. *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, S. aureus, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve* Enterobacteriaceae dahil potansiyel patojen organizmalar da üst solunum yolunda bulunabilirler. Bir üst solunum yolu örneğinden bu organizmaların izolasyonu onun patojenitesini göstermez (kolonizasyona karşılık hastalık konseptini hatırlayınız). Onların bir hastalık sürecine dâhil oldukları diğer patojenlerin dışlanmasıyla kanıtlanmalıdır. Örneğin *S.pyogenes* dışında bu organizmalar, farenjit olan hastalardan izole edilseler bile nadiren bu hastalıktan sorumludurlar. *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* ve *M. catarrhalis* yaygın olarak sinüslerin enfeksiyonu ile ilişkili organizmalardır.

Kutu 7-1. Üst Solunum Yollarında En Yaygın Kolonizasyon Gösteren Mikroplar

Bakteriler	
Acinetobacter	*Mycoplasma*
Actinobacillus	*Neisseria*
Actinomyces	*Peptostreptococcus*
Cardiobacterium	*Porphyromonas*
Corynebacterium	*Prevotella*
Eikenella	*Propionibacterium*
Enterobacteriaceae	*Staphylococcus*
Eubacterium	*Streptococcus*
Fusobacterium	*Stomatococcus*
Haemophilus	*Treponema*
Kingella	*Veillonella*
Moraxella	
Mantarlar	
Candida	
Parazitler	
Entamoeba	*Trichomonas*

Kulak

Dış kulakta en yaygın kolonizasyon gösteren organizma koagülaz-negatif *Staphylococcus*'tur. *S. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* ve Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri gibi potansiyel patojenlerin yanı sıra deride kolonizasyon gösteren diğer organizmalar da bu bölgeden izole edilmiştir.

Göz

Gözün yüzeyinde koagülaz-negatif stafilokoklar ve nadir olarak da nazofarinkste bulunan türden organizmalar (örn., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., viridans streptokoklar) kolonizasyon gösterir. Hastalığı tipik olarak *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, N. gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, P. aeruginosa* ve *Bacillus cereus* ile ilişkilidir.

Alt Solunum Yolu

Üst solunum yolu salgıları ile geçici kolonizasyon oluşabilirse de, larinks, trakea, bronşiyoller ve alt solunum yolları genellikle sterildir. Ağızda mevcut daha virülan bakteriler (örn., *S. pneumoniae, S. aureus, Klebsiella* gibi Enterobacteriaceae ailesi üyeleri) akut alt solunum yolu hastalığına neden olur. Kronik aspirasyon anaerobların, özellikle *Peptostreptococcus*, benzer anaerob koklar ve anaerob gram-negatif çomakların, baskın patojenler olduğu bir polimikrobiyal hastalığa neden olabilir. *Candida albicans* gibi mantarlar alt solunum yolunda nadir hastalık nedenidirler ve basit kolonizasyonunu dışlamak için bu organizmaların doku içine invazyonu kanıtlanmalıdır. Aksine,

Kutu 7-2. Gastrointestinal Sistemde En Sık Kolonizasyon Gösteren Mikroplar

Bakteriler	
Acinetobacter	*Helicobacter*
Actinomyces	*Lactobacillus*
Bacteroides	*Mobiluncus*
Bifidobacterium	*Peptostreptococcus*
Campylobacter	*Porphyromonas*
Clostridium	*Prevotella*
Corynebacterium	*Propionibacterium*
Eubacterium	*Pseudomonas*
Enterobacteriaceae	*Staphylococcus*
Enterococcus	*Streptococcus*
Fusobacterium	*Veillonella*
Haemophilus	
Mantarlar	
Candida	
Parazitler	
Blastocystis	*Entamoeba*
Chilomastix	*Iodamoeba*
Endolimax	*Trichomonas*

asemptomatik kolonizasyonları asla söz konusu olmadığından dimorfik fungusların (örn., *Histoplasma, Coccidioides* ve *Blastomyces* spp.) varlığı kesin hastalık göstergesidir.

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem mikroplarla doğumda kolonize olur ve konağın yaşamı boyunca değişik organizma toplulukları için öyle kalır (Kutu 7-2). Gıda ve su alımı ile günlük olarak yeni organizmalarla kolonizasyon fırsatları oluşmasına rağmen, antibiyotik tedavisi gibi dengelenmiş florayı bozan dışsal bir faktör olmadığı sürece popülasyon sabit kalır.

Özofagus

Mideyi kolonize eden bakterilerin yanısıra, orofaringeal bakteriler ve mayalar özofagustan izole edilebilir; ancak organizmaların çoğunun kalıcı yerleşmeyen, geçici kolonize olan organizmalar olduğuna inanılır. Bakteriler nadiren özofagus hastalığına (özofajit) yol açarlar; çoğu enfeksiyona *Candida* spp., herpes simplex virüs ve cytomegalovirus gibi virüsler neden olur.

Mide

Mide (gastrik mukozayı kaplayan parietal ve şef hücrelerden salgılanan) hidroklorik asit ve pepsinojen içerdiğinden, yalnızca laktik-asit salgılayan bakteriler *(Lactobacillus* ve *Streptococcus* spp.) ve *Helicobacter pylori* gibi az sayıda aside-toleranslı bakteriler bulunur. *H. pylori* bir gastrit ve ülseratif hastalık nedenidir. Hastaların gastrik asit salgısını azaltan veya nötralize eden ilaç almaları halinde mikrobiyal popülasyonun türü ve sayısı dramatik olarak değişebilir.

İnce Bağırsak

Sindirim sisteminin başlangıç kısmının aksine ince bağırsak çok çeşitli bakteri, mantar ve parazitler ile kolonizedir. Bu organizmaların çoğu *Peptostreptococcus, Porphyromonas* ve *Prevotella* gibi anaeroblardır. Gastroenteritlerin yaygın etkenleri (örn., *Salmonella* ve *Campylobacter* spp.) az sayıda konakçıda asemptomatik olarak bulunabilirler; ancak, bunların klinik laboratuvarda tespit edilmeleri hastalığı gösterir. Batın cerrahisi sonrası gibi bir nedenle ince bağırsak tıkanırsa **kör bağırsak sendromu** olarak adlandırılan bir durum oluşabilir. Bu durumda bağırsak hareketinin durması, tipik olarak kalın bağırsakta bulunan organizmaların kolonizasyonuna ve çoğalmasına, takiben de malabsorbsiyon sendromuna yol açar

Kalın Bağırsak

Kalın bağırsakta insan vücudunun herhangi bir yerinden daha fazla mikrop mevcuttur. Dışkının her gramında 10^{11}'den fazla, anaerob bakterilerle 1000-kat daha fazlasını da aşacak kadar, bakteri olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli maya ve nonpatojenik parazitler de kalın bağırsakta yerleşim gösterebilir. En yaygın bakteriler *Bifidobacterium, Eubacterium, Bacteroides, Enterococcus* ve Enterobacteriaceae üyeleridir. *E. coli* doğumdan ölüme kadar neredeyse tüm insanlarda mevcuttur. Bu organizma bağırsak populasyonunun %1'inden azını oluşturmasına rağmen intraabdominal hastalıktan en yaygın sorumlu aerobik organizmadır. Benzer şekilde *Bacteroides fragilis* de bağırsak florasının önemsiz bir üyesi olmasına rağmen intraabdominal hastalıktan en yaygın sorumlu anaerobdur. Buna karşılık *Eubacterium* ve *Bifidobacterium* kalın barsağın en sık bakterileri olmalarına rağmen nadiren hastalığa yol açarlar. Bu organizmalar basitçe *B. fragilis*'de bulunan çeşitli virülans faktörlerine sahip değillerdir.

Antibiyotik tedavisi, *Enterococcus, Pseudomonas* ve mantarlar gibi antibiyotik-dirençli organizmaların çoğalmasına yol açarak popülasyonu süratle değiştirebilir. *C. difficile* de bu gibi durumlarda hızla çoğalarak, diyareden pseudomembranöz kolite kadar değişebilen hastalıklara yol açar. *Shigella*, Enterohemorajik *E. coli* ve *Entamoeba histolytica* gibi diğer enterik patojenlere maruziyet kalın bağırsak florasını bozabilir ve ciddi bağırsak hastalığına neden olabilir.

Kutu 7-3. Ürogenital Sistemde En Sık Kolonize Olan Mikroplar

Bakteriler	
Actinomyces	*Lactobacillus*
Bacteroides	*Mobiluncus*
Bifidobacterium	*Mycoplasma*
Clostridium	*Peptostreptococcus*
Corynebacterium	*Porphyromonas*
Enterococcus	*Prevotella*
Enterobacteriaceae	*Propionibacterium*
Eubacterium	*Staphylococcus*
Fusobacterium	*Streptococcus*
Gardnerella	*Treponema*
Haemophilus	*Ureaplasma*
Mantarlar	
Candida	

Genitoüriner Sistem

Genel olarak, üretra girişi ve vajina, genitoüriner sistemde mikroplarla kalıcı kolonizasyonun görüldüğü yegâne anatomik bölgelerdir (Kutu 7-3). Mesane, geçici olarak üretradan, idrar akımına karşı yukarıya doğru göç etmiş mikroplarla kolonize olabilir, ancak bunlar üroepiteliyal hücrelerin bakterisidal etkisi ve idrarın yıkayıcı eylemi ile hızla uzaklaştırılırlar. Üriner sistemin diğer yapıları, bir hastalık ya da anatomik anormallik olmadığı sürece sterildir. Benzer şekilde uterus da organizma içermez.

Üretra Girişi

Üretra girişinin normal flora popülasyonu en çok laktobasiller, streptokoklar, koagülaz-negatif stafilokoklar gibi çeşitli organizmalardan oluşur. Bu organizmalar göreceli avirülandır ve nadiren hastalığa yol açarlar. Buna karşılık üretra geçici olarak –hepsi de üriner sisteme yayılıp idrarda çoğalarak ciddi hastalıklara yol açabilen *Enterococcus*, Enterobacteriaceae ve *Candida* gibi– fekal organizmalarla kolonize olabilir. *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* gibi patojenler üretritin en sık nedenleridir ve üretrada asemptomatik olarak kalıcı kolonizasyon gösterebilirler. Bu iki organizmanın klinik örneklerden izolasyonu, klinik semptomların olup olmadığına bakılmaksızın her zaman anlamlı olarak değerlendirilmelidir.

Vajina

Vajinanın mikrobiyal popülasyonu daha çeşitlidir ve hormonal faktörlerden dramatik olarak etkilenir. yeni doğan kız bebekler doğumda laktobasiller ile kolonizedir ve bu bakteriler yaklaşık 6 hafta hakimdir. Daha sonra maternal östrojen seviyesi azalır ve vajinal floraya stafilokoklar, streptokoklar ve Enterobacteriaceae yerleşir. Pubertede östrojen üretimi başlayınca mikrobiyal flora tekrar değişir. Laktobasiller hakim organizmalar olarak yeniden ortaya çıkar ve stafilokoklar (koagülaz-negatif türlerden daha az *S. aureus*), streptokoklar (grup B *Streptococcus* dahil), *Enterococcus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma*, *Ureoplasma*, Enterobacteriaceae, çeşitli anaerob bakteriler dahil, pek çok mikroorganizma izole edilmeye başlanır. *N.gonorrhoeae* vaginitin yaygın bir nedenidir. Bu organizmanın yokluğunda vakaların önemli bir kısmı, laktobasil sayısının azalması ve *Mobiluncus*, *Gardnerella* sayısının artması ile sonuçlanan vajinal bakteri dengesi bozulduğu zaman ortaya çıkar. *Trichomonas vaginalis*, *C. albicans* ve *Candida glabrata* da diğer önemli vajinit nedenleridir. Herpes simplex virus ile papillomavirus genitoüriner sistem normal florasına ait kabul edilmemekle birlikte bu virüsler inatçı enfeksiyonlara yol açabilirler.

Serviks

Serviks normalde bakterilerle kolonize değildir. *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* önemli servisit nedenidirler. *Actinomyces* de bu bölgede hastalık yapabilir.

Deri

Birçok organizma deri yüzeyi ile temas ettiği halde, bu nispeten elverişsiz ortam organizmaların çoğunun yaşamasına izin vermez (Kutu 7-4). Gram-pozitif bakteriler (örn., kogülaz-negatif Stafilokoklar ve daha seyrek olarak *S.aureus*, corynebacteria ve propionibacteria) deri yüzeyinde en sık bulunan organizmalardır. Sağlıklı yetişkinlerin yaklaşık %20'sinin derisinden *Clostridium perfringens* izole edilir ve özellikle nemli bölgelerdeki deri yüzeyinde de *Candida* ve *Malassezia* mantarları bulunur. Streptokoklar deride geçici olarak kolonize olabilir, fakat anaerob

Kutu 7-4. Deride En Sık Kolonize Olan Mikroplar

Bakteriler	
Acinetobacter	*Micrococcus*
Aerococcus	*Peptostreptococcus*
Bacillus	*Propionibacterium*
Clostridium	*Staphylococcus*
Corynebacterium	*Streptococcus*
Mantarlar	
Candida	*Malassezia*

propionibacteria tarafından üretilen uçucu yağ asitleri bu organizmalar için toksiktir. Derinin çok kuru olması nedeniyle gram-negatif çomaklar (*Acinetobacter* ve bazı diğer seyrek türler hariç) deri yüzeyinde kalıcı olarak kolonize olamazlar.

Sorular

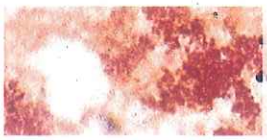
1. *Kolonizasyon* ve *hastalık* arasındaki fark nedir?
2. Zorunlu patojen ve fırsatçı patojenlere örnekler veriniz?
3. Hangi faktörler, organizmaların insanları kolonize eden mikrobiyal topluluklarını düzenler?

Kaynakça

Balows A. Truper H: The Prokaryotes. 2nd ed. New York, Springer Verlag, 1992.

Murray P. Human naicrobiota. In Balows A. et al: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, l0th ed. London, Edward Arnold, 2005.

Murray P, Shea Y: Pocket Guide to Clinical Microbiology, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2004.



8

Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Antisepsi

Çeviren: Murat Günaydın

Enfeksiyonların kontrolünün önemli bir yönü, sterilizasyon, dezenfeksiyon ve antisepsi ilkelerinin anlaşılmasıdır (Kutu 8-1).

Sterilizasyon

Sterilizasyon, bakteri sporları, mikobakteriler, zarfsız (nonlipid) virüsler ve mantarlar gibi daha dirençli formları da içeren tüm mikropların tamamının yok edilmesidir. Bu, fiziksel, gaz buharı veya kimyasal sterilantlar kullanılarak başarılabilir (Tablo 8-1).

Nemli ve **kuru ısı** gibi **fiziksel sterilanlar**, hastanelerde kullanılan en yaygın sterilizasyon yöntemleridir ve ısıya duyarlı veya toksik ya da uçucu kimyasallardan oluşanlar dışında, materyallerin çoğunda uygulanabilir. **Filtrasyon**, havadan veya solüsyonlardan (yüksek-etkinlikte parçacıklı hava [HEPA] filtreleri ile) bakteri ve mantarların uzaklaştırılmasında yararlıdır. Ancak, bu filtreler, virüsleri ve bazı küçük bakterileri uzaklaştıramamaktadır. **Ultraviyole** veya **iyonize radyasyon** (örn. mikrodalga veya gama ışınları) ile sterilizasyon da sıklıkla kullanılmaktadır. Ultraviyole radyasyonun limitasyonu, doğrudan maruz kalmanın gerekli olmasıdır.

Etilenoksit, en çok kullanılan **gaz buharı sterilizan**'dır. Etkinliğinin çok yüksek olmasına karşın, etilenoksitin, yanıcı, patlayıcı ve laboratuvar hayvanlarına karsinojenik olması nedeniyle, kesin düzenlemelerle kullanımı kısıtlanmaktadır. **Formaldehit gazı** ile sterilizasyon da, bu kimyasalın karsinojenik olması nedeniyle kısıtlanmıştır. Kullanımı, öncelikli olarak, HEPA filtrelerinin sterilizasyonuyla sınırlandırılmıştır. **Hidrojen peroksit** buharı, bu gazın okside edici doğası nedeniyle etkili bir sterilizandır. Bu sterilizan, aletlerin sterilizasyonunda kullanılır. Bir varyasyonu, **plazma gaz sterilizasyon**dur, bunda, hidrojen peroksit buharlaştırılır ve daha sonra reaktif serbest radikaller, mikrodalga-frekansı ya da radyofrekans enerji ile oluşur. Toksik yan-ürünler oluşturmayan etkili bir sterilizasyon yöntemi olduğu için, plazma gaz sterilizasyonunun, birçok etilenoksit uygulamasının yerini alması beklenmektedir. Ancak, hidrojen peroksiti absorbe eden veya onunla reaksiyona giren materyallerde kullanılamaz.

Perasetik asit ve **gluteraldehit** de, kullanılan iki **kimyasal sterilizan**dır. Perasetik asit, oksidan bir ajandır, mükemmel aktivitesi vardır ve son ürünleri (açk. asetik asit ve oksijen) toksik değillerdir. Tersine, gluteraldehit için güvenlik bir sorundur ve bu kimyasalla çalışırken dikkatli olunmalıdır.

Dezenfeksiyon

Mikroplar dezenfeksiyon prosedürleri ile de yok edilebilirler, ancak, daha dirençli organizmalar yaşamaya devam edebilirler. Ne yazık ki, **dezenfeksiyon** ve **sterilizasyon** terimleri, rastgele birbirlerinin yerine kullanılmaktadır ki bu da, bazı karışıklıklara neden olabilmektedir. Bu karışıklık, dezenfeksiyon işlemlerinin; yüksek düzey, orta düzey ve düşük düzey olarak sınıflandırılmasından kaynaklanmaktadır. Yüksek-düzey dezenfeksiyon, etkinlikte genel olarak sterilizasyona yaklaşabilirken, orta-düzey dezenfeksiyonda spor formları canlı kalabilir ve birçok mikrop düşük-düzey dezenfeksiyona maruz kaldığında yaşayabilir.

Dezenfektanların, aktivite düzeylerine göre sınıflandırılması (Tablo 8-2) bile yanıltıcıdır. Bu prosedürlerin etkililiği, dezenfekte edilecek maddenin doğasından, kontaminant organizmaların sayısından ve dirençliliğinden, var olan organik materyal (dezenfektanı inaktive edebilir) miktarından ve dezenfektanın tipi ve konsantrasyonundan ve maruziyet süresi ve sıcaklığından etkilenir.

Yüksek-düzey dezenfektanlar, invaziv prosedürlerde kullanılmakta olup sterilizasyon prosedürlerine dayanıklı olmayan malzemeler (örn. belirli tipteki endoskoplar, otoklavlanamayan plastik ve diğer bileşenleri olan cerrahi aletler) için kullanılır. Bu ve diğer maddelerin dezenfeksiyonu, işlemden önce, organik maddelerin uzaklaştırılması için yüzey temizliği yapılırsa, çok etkili olmaktadır. Yüksek-düzey dezenfeksiyonun örnekleri, nemli ısı ile işlem ve gluteraldehit, hidrojenperoksit, perasetik asit ve klorin bileşikleri gibi sıvılarla yapılan işlemleri içerir.

Kutu 8-1. Tanımlar

Antisepsi:

Deride veya diğer canlı dokularda, mikropları inhibe veya elimine etmek için kimyasal ajanların kullanılmasıdır; sporisidal aktivite beklenmez.

Dezenfeksiyon:

Mikrobiyal formların çoğunluğunu yok etmek için fiziksel veya kimyasal prosedürlerin kullanılmasıdır; bakteriyel sporlar ve diğer değişken dirençli organizmalar (örn. mikobakteriler, virüsler, funguslar) canlı kalabilir; dezenfektanlar yüksek-, orta- ve düşük-düzeyli ajanlar olarak altbölümlere ayrılır.

Germisid:

Mikropları öldürebilen kimyasal ajandır; sporlar canlı kalabilir.

Yüksek-düzey dezenfektan:

Büyük sayılardaki bakteriyel endosporlar hariç tüm mikrobiyal patojenleri öldüren bir germisittir.

Orta-düzey dezenfektan:

Bakteriyel endosporlar hariç tüm mikrobiyal patojenleri öldüren bir germisittir.

Düşük-düzey dezenfektan:

Lipid-zarflı veya orta-boyutlu virüsler ve vejetatif bakterilerin çoğunluğunu öldüren bir germisittir.

Sporosid:

Bakteriyel sporları öldürebilen germisittir.

Sterilizasyon:

Bakteriyel sporları da içeren tüm mikrobiyal formları yok etmek için fiziksel veya kimyasal ajanların kullanılmasıdır.

Tablo 8-1. Sterilizasyon Yöntemleri

Yöntem	Konsantrasyon veya Düzey
Fiziksel Sterilizantlar	
Basınç altında buhar	Çeşitli zaman aralıkları için 121°C veya 132°C
Filtrasyon	0.22- ile 0.45-µm arasında por boyutlu; HEPA filtreler
Ultraviyole radyasyon	254-nm dalga boyuna değişken maruziyet
İyonizan radyasyon	Mikrodalga veya gama radyasyona değişken maruziyet
Gaz Buharı Sterilizanlar	
Etilen oksitler	2-5 saat süreyle 29°C ile 65°C'de 450-1200 mg/L
Formaldehid buharı	60°C ile 80°C'de %2-%5
Hidrojen peroksit buharı	55°C ile 60°C'de %30
Plazma gaz	Yüksek düzeyde iyonize hidrojen peroksit gazı
Kimyasal Sterilantlar	
Perasetik asit	%0.2
Gluteraldehit	%2

HEPA, High-efficiency particulate air (Yüksek-etkinlikli parçacıklı hava)

Orta-düzey dezenfektanlar (açk. alkoller, iyodofor bileşikleri, fenolik bileşikler) bakteriyel sporlar ve diğer yüksek derecede dirençli organizmalarla kontaminasyon olasılığı olmayan yüzeylerde veya aletlerde kullanılmaktadır. Bunlar yarı-kritik araçlar ve aygıtlar olarak anılır ve esnek fiberoptik endoskoplar, laringoskoplar, vajinal spekulumlar, anestezi solunum devreleri ve diğer malzemeleri içerir.

Düşük-düzey dezenfektanlar (açk. kuaterner amonyum bileşikleri), kan basıncı ölçüm cihazı, elektrokardiyogram elektrotları, stetoskoplar gibi kritik-olmayan aletlere ve aygıtlara işlem uygulamak için kullanılır. Bu aletler, hastalarla temas ediyor olmalarına karşın, mukozal yüzeylerden geçmez veya steril dokuların içine girmez.

Çevresel yüzeyler için kullanılacak dezenfektanların düzeyleri, bu yüzeylerin patojenik organizmalar için rezervuar olma riskine göre belirlenir. Örneğin, yer yüzeyi, lavabolar ve tezgahlar gibi "kirli" olan yüzeylerin temizliğinde kullanılana kıyasla, kanla kontamine olan aygıtların yüzeylerinin temizlenmesinde, daha yüksek düzey bir dezenfektan kullanılmalıdır. Bu kurala bir istisna, eğer belirli bir yüzeyin nozokomiyal enfeksiyonla ilişkilendirilmesidir, *Clostridium difficile* (spor-oluşturan anaerobik bakteri) ile kontamine bir banyo veya *Pseudomonas aeruginosa* ile kontamine bir lavabo gibi. Bu durumlarda, ilişkilendirilen patojene karşı uygun aktiviteye sahip bir dezenfektan seçilmelidir.

Antisepsi

Antiseptik ajanlar (Tablo 8-3) deri yüzeylerindeki mikropların sayısını azaltmak için kullanılırlar. Bu bileşikler etkinliklerine ve güvenilirliklerine göre seçilirler. Tablo 8-4'de germisidal özelliklerinin bir özeti sunulmuştur. **Alkoller**in, sporlar dışında diğer tüm organizma gruplarına karşı mükemmel aktiviteleri vardır ve toksik değillerdir, ancak lipidleri uzaklaştırdıkları için deri yüzeyini kurutmaya eğilimlidirler. Rezidüel aktiviteleri de yoktur ve organik maddelerle inaktive olabilirler. Bu nedenle, alkol uygulanmadan önce deri yüzeyi temizlenmelidir. **İyodoforlar** da mükemmel deri antiseptikleridir, alkollere benzer bir aktivite aralığı vardır. Alkole göre deriye biraz daha toksiktir, sınırlı rezidüel aktiviteleri vardır ve organik maddeyle inaktive olurlar. İyodoforlar ve iyonik preparatları sıklıkla deri

Tablo 8-2. Dezenfeksiyon Yöntemleri

Yöntem	Konsantrasyon (Aktivite Düzeyi)
Isı	
Nemli ısı	30 dakika boyunca 75°C ile 100°C (yüksek)
Sıvı	
Gluteraldehit	%2-%3.5 (yüksek)
Hidrojen peroksit	%3-%25 (yüksek)
Formaldehit	%3-%8 (yüksek/orta)
Klorin dioksit	Değişken (yüksek)
Perasetik asit	Değişken (yüksek)
Klorin bileşikleri	100-1000 ppm serbest klorin (yüksek)
Alkol (etil, izopropil)	%70-%95 (orta)
Fenolik bileşikler	%0.4-%5 (orta/düşük)
İyodofor bileşikler	30-50 ppm serbest iyodin/L (orta)
Kuaterner amonyum bileşikleri	%0.4-%1.6 (düşük)

dezenfeksiyonunda alkollerle birlikte kullanılırlar. Alkole kıyasla organizmaları çok daha yavaş hızda öldürmesine karşın, **klorheksidin**in geniş antimikrobiyal aktivitesi vardır. Aktivitesi uzun sürelidir, ancak organik materyal ve yüksek pH düzeyleri etkinliğini azaltır. **Parakloremetaksilenol** (PCMX) aktivitesi, birincil olarak, gram-pozitif bakterilerle sınırlıdır. Toksik olmadığı ve rezidüel aktivitesi olduğu için, el yıkama ürünlerinde kullanılmaktadır. **Triklosan** bakterilere karşı aktif, ancak diğer birçok organizmaya karşı değildir. Deodorant sabunlarda ve bazı diş macunu ürünlerinde sık olarak kullanılan bir antiseptik ajandır.

Etki Mekanizmaları

Aşağıdaki bölüm, en sık kullanılan sterilanlar, dezenfektanlar ve antiseptiklerin çalışma mekanizmalarını kısaca gözden geçirmektedir.

Nemli Isı

Kaynayan suyu kullanarak aletleri sterilize etme girişimleri etkisizdir, çünkü yalnızca görece olarak düşük sıcaklığa (100°C) erişilebilir. Aslında, bir bakterinin spor oluşturabildiği, sıklıkla bir solüsyon içindeki organizmaların kaynatılması ve ardından solüsyonun subkültürünün yapılması ile gösterilir. Vejetatif organizmaların kaynatılması onları öldürür, ancak sporlar canlı kalır. Eğer organizmalar subkültür plağında ürerlerse, bakterilerin spor yapabildiği anlaşılır. Tersine, otoklavdaki basınçlı buhar, çok

Tablo 8-3. Antiseptik Ajanlar

Antiseptik Ajan	Konsantrasyon
Alkol (etil, izopropil)	%70-%90
İyodofor	1-2 mg serbest iyodin/L; %1-%2 elverişli iyodin
Klorheksidin	%0.5-%4.0
Parakloremetaksilenol	%0.5-%3.75
Triklosan	%0.3-%2.0

etkili bir sterilizasyon biçimidir; daha yüksek sıcaklık, mikrobiyal proteinlerin denatürasyonuna neden olur. Otoklav işlemi sırasında organizmaların öldürülme hızı çabuktur, ancak, sıcaklık ve işlem süresi, otoklavın boyutu, buharın akış hızı, yükün boyutu ve yükün odacığa yerleştirilmesinden etkilenir. Buharın yükün içine penetrasyonunu inhibe eden hava ceplerinin oluşturulmasını önlemek için dikkat edilmelidir. Genelde, çoğu otoklavlar, 121°C ile 132°C arasında 15 dakika veya daha uzun süre için çalıştırılır. *Bacillus stearothermophilus* sporları içeren ticari preparatlar, sterilizasyonun etkinliğinin monitorize edilmesine yardımcı olabilir. Bu sporları içeren bir ampul, yükün merkezine yerleştirilir, otoklavlama işleminin sonunda çıkarılır ve 37°C'de inkübe edilir. Eğer sterilizasyon süreci başarılı ise, organizmalar spor oluşturamaz ve üremez.

Etilen Oksit

Etilen oksit, ısıya duyarlı aletlerin sterilizasyonunda kullanılan, suda ve organik çözücülerde çözünebilen, renksiz bir gazdır. Sterilizasyon işlemi görece yavaştır ve gazın konsantrasyonu, relatif nem oranı, steril olacak aletin rutubeti, maruziyet süresi ve sıcaklığından etkilenir. Etilenoksit konsantrasyonunun her iki kat artışında, maruziyet süresi %50 azaltılır. Benzer biçimde, etilenoksit aktivitesi, her 10°C'lik sıcaklık artışında yaklaşık olarak iki kat artar. Etilenoksit ile sterilizasyon, yaklaşık %30 relatif nem oranında optimumdur, daha yüksek veya düşük nem oranlarında aktivite azalır. Bu durum, eğer kontamine organizmalar, yüzeyde kurumuş veya liyofilize ise, özellikle sorunsaldır. Etilenoksit, sporisidal aktivitesini, terminal hidroksil, karboksil, amino ve sülfidril gruplarının alkilasyonu yoluyla gösterir. Bu süreç, birçok esansiyel metabolik işlemler için gerekli olan reaktif grupları bloke eder. Güçlü alkile edici gazların diğer örnekleri, formaldehit ve β-propiyolaktondur. Etilenoksit, canlı dokulara zarar verebileceği için, aletler kullanılmadan önce, gazın giderilmesi gereklidir. Bu havalandırma periyodu, genelde, 16 saat veya daha uzundur. Sterilizasyonun etkinliği, *B. subtilis* spor testi ile monitorize edilir.

Tablo 8–4. Dezenfektanların ve Antiseptik Ajanların Germisidal Özellikleri

Ajanlar	Bakteriler	Mikobakteriler	Bakteriyel Sporlar	Funguslar	Virüsler
Dezenfektanlar					
Alkol	+	+	–	+	+/–
Hidrojen peroksit	+	+	+/–	+	+
Formaldehit	+	+	+	+	+
Fenolikler	+	+	–	+	+/–
Klorin	+	+	+/–	+	+
İyodoforlar	+	+/–	–	+	+
Gluteraldehit	+	+	+	+	+
Kuaterner amonyum bileşikleri	+/–	–	–	+/–	+/–
Antiseptik Ajanlar					
Alkol	+	+	–	+	+
İyodoforlar	+	+	–	+	+
Klorheksidin	+	+	–	+	+
Parakloremetaksilenol	+/–	+/–	–	+	+/–
Triklosan	+	+/–	–	+/–	+

Aldehitler

Etilenoksitte olduğu gibi, aldehitler etkisini alkilasyon ile gösterir. En iyi bilinen iki aldehit, formaldehit ve gluteraldehitdir, her ikisi de sterilant veya yüksek-düzey dezenfektan olarak kullanılabilir. Formaldehit gazı, %37 son konsantrasyonda, suda çözünebilir (formalin denilen bir solüsyon oluşturur). Metanol gibi stabilize ediciler, formaline eklenir. Formalinin düşük konsantrasyonları, bakteriyostatik (açk. organizmaları inhibe eder ama öldürmez) iken, daha yüksek konsantrasyonları (örn. %20) tüm organizmaları öldürebilir. Formaldehiti alkolle kombine etmek (örn. %70 alkol içinde %20 formalin) bu mikrobisidal aktiviteyi artırabilir. Deri ve müköz membranların, formaldehite maruz kalması, toksik olabilir. Gluteraldehit, canlı dokular için daha az toksiktir, ancak deri ve müköz membranlarda yine de yanıklara neden olabilir. Gluteraldehit, alkali pH düzeylerinde daha aktiftir (sodyum hidroksit tarafından "aktive edilir"), fakat daha az stabildir. Gluteraldehit, organik materyalle de inaktive olabilir, bu nedenle, işlem uygulanacak aletlerin önce temizlenmesi gereklidir.

Oksitleyici Ajanlar

Oksidanların örnekleri, ozon, perasetik asit ve en sık kullanılanı olan hidrojen peroksiti içerir. **Hidrojen peroksit**, %3 ile %6 konsantrasyonlarında, birçok bakteriyi, daha yüksek konsantrasyonlarda ise (%10'dan %25'e) sporları da içeren tüm organizmaları öldürür. Aktif oksidan formu, hidrojen peroksit değil, daha çok hidrojen peroksitin dekompozisyonuyla oluşan serbest hidroksil radikalidir. Hidrojen peroksit, plastik implantlar, kontakt lensler ve cerrahi protezleri dezenfekte etmek için kullanılır.

Halojenler

İyodin veya klorin içeren bileşikler gibi halojenler, çoğunlukla dezenfektan olarak kullanılırlar. **İyodin bileşikleri**, dezenfeksiyon için var olan en etkili halojenlerdir. İyodin, proteinleri çöktüren ve esansiyel enzimleri oksitleyen, yüksek düzeyde reaktif bir elementtir. Spor oluşturan bakteriler ve mikobakteriler de dahil, neredeyse tüm organizmalara karşı mikrobisidaldir. İyodin solüsyonlarının, ne konsantrasyonu ne de pH'sı, mikrobisidal aktivitesini etkiler, buna karşın, asit solüsyonlarda iyodin solüsyonlarının etkinliği artar, çünkü serbest iyodin açığa çıkar. İyodin, diğer halojen bileşiklere veya quaterner amonyum bileşiklerine göre daha hızlı etki eder. Ancak, iyodinin aktivitesi, serum, dışkı, asit (ascites) sıvısı, balgam, idrar, sodyum tiyosülfat ve amonyum, bazı organik ve inorganik bileşiklerin varlığında azalabilir. Elemental iyodin, sıvı potasyum iyodid veya alkol içinde çözülebilir veya bir taşıyıcı ile kompleks oluşturulabilir. Bu sonuncu bileşik *iyodofor* (*iodo*, "iyodin"; *phor*, "taşıyıcı") olarak anılır. En sık olarak, povidon iyod (iyodinin polivinilpirolidon ile kompleksi) kullanılır ve görece stabildir ve dokulara ve metal

yüzeylere toksik değildir, ancak, diğer iyodin solüsyonlarına kıyaslandığında pahalıdır.

Klorin bileşikleri de dezenfektan olarak yaygın biçimde kullanılır. Sıvı klorin solüsyonları, etki mekanizmaları tanımlanmamış olmasına karşın, hızlı bakterisidaldir. Klorinin, suda, üç formu bulunabilir: çok güçlü oksitleyici ajan olan elemental klorin (Cl_2), hipokloröz asit (HOCl) ve hipoklorit iyonu (OCl_2). Klorin, amonyak ve diğer nitrojen bileşikleriyle bileşik yaparak, kloraminler veya *N*-kloro bileşiklerini oluşturur. Klorin, etkisini, esansiyel enzimlerin sülfidril (SH) gruplarının irreversibl oksidasyonuyla gösterir. Hipokloritlerin, sitoplazmik komponentlerle etkileşerek, hücresel metabolizmayı etkileyen toksik *N*-kloro bileşiklerini oluşturduğuna inanılmaktadır. Klorinin etkinliği, pH ile ters orantılıdır, asidik pH'da daha yüksek aktivite gözlenir. Bu durum, hipoklorit iyon konsantrasyonundan çok, hipokloröz asitle ilişkilendirilen daha yüksek aktivite ile uyumludur. Klorin bileşiklerinin aktivitesi, konsantrasyon (örn. konsantrasyonda iki kat artış, öldürme için gerekli zamanda %30 azalma ile sonuçlanır) ve sıcaklık (örn. 10 ^{0}C'lik sıcaklık artışıyla, öldürme zamanında %50-65 azalma) ile de artar. Organik maddeler ve alkali deterjanlar, klorin bileşiklerinin etkinliğini azaltabilir. Bu bileşikler, iyi germisidal aktivite gösterirler, ancak, spor-oluşturan organizmalar, bu bileşiklere, vejetatif bakterilere göre on-kat ile 1000-kat daha dirençlidirler.

Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler (germisidler) nadiren dezenfektan olarak kullanılırlar. Ancak, tarihsel önemleri vardır, çünkü diğer germisidal bileşiklerin aktivitesinin değerlendirilmesinde karşılaştırma standartı olarak kullanılmışlardır. Bir test bileşiğinin germisidal aktivitesinin, fenolün belirlenmiş bir konsantrasyonunun aktivitesine oranı, fenol katsayısını verir. Değer olarak 1, eşit aktiviteyi gösterir; 1'den büyük değer, fenolden düşük aktiviteyi; 1'den küçük değer, fenolden daha büyük aktiviteye sahip olduğunu gösterir. Bu testler kısıtlıdır, çünkü fenol oda sıcaklığında sporosidal değildir (fakat 100 ^{0}C'ye yaklaşan sıcaklıklarda sporosidaldir) ve lipid-içermeyen virüslere karşı zayıf etkilidir. Bu anlaşılabilirdir, çünkü fenolün, hücresel içeriklerin sızmasıyla sonuçlanacak biçimde lipid-içeren membranları hasarlayarak etki ettiğine inanılmaktadır. Fenolik bileşikler, normalde dirençli olan mikobakterilere karşı aktiftir, çünkü bu organizmaların hücre duvarı çok yüksek konsantrasyonda lipid içerir. Fenoliklerin alkali bileşiklere maruz kalması, aktivitelerini önemli derecede azaltırken, fenoliklerin halojenasyonu aktivitelerini artırır. Alifatik veya aromatik grupların halojen fenollerin çekirdeğine katılması da aktivitelerini artırır. Bifenoller, iki fenol bileşiğinin birbirine bağlanmasıyla oluşur. Bu bileşiklerin aktivitesi de halojenasyon ile artırılabilmektedir. Halojenlendirilmiş bifenolün bir örneği, hekzaklorofendir, gram-pozitif bakterilere karşı aktivitesi olan bir antiseptiktir.

Kuaterner Amonyum Bileşikleri

Kuaterner amonyum bileşikleri, nitrojene kovalent olarak bağlı dört organik gruptan oluşur. Bu katyonik bileşiklerin germisidal aktivitesi, en büyük aktivite 8- ile 18-karbon-uzunluğundaki grupları olan bileşiklerle gözlenmek üzere, organik grupların doğasınca belirlenir. Kuaterner amonyum bileşiklerinin örnekleri, **benzalkonyum klorid** ve **setilpridinyum klorid**i içerir. Bu bileşikler, intrasellüler bileşenleri açığa çıkarmak üzere hücre membranını denatüre ederek etki eder. Kuaterner amonyum bileşikleri, düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatiktir ve yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldir. Ancak, diğerlerinin yanı sıra *Pseudomonas, Mycobacterium* ve bir mantar olan *Trichophyton* gibi organizmalar, bu bileşiklere dirençlidir. Aslında, bazı *Pseudomonas* türleri kuaterner amonyum solüsyonlarında kolaylıkla üreyebilir. Birçok virüsler ve tüm bakteriyel sporlar da, dirençlidir. İyonik deterjanlar, organik maddeler ve dilüsyon, kuaterner amonyum bileşiklerini nötralize eder.

Alkoller

Alkollerin germisidal aktivitesi, artan zincir uzunluğuyla artmaktadır (maksimum beş ile sekiz karbonlu). En çok kullanılan iki alkol, **etanol** ve **izopropanol**dür. Bu alkoller, vejetatif bakterilere, mikobakteriye, bazı mantarlara ve lipid-içeren virüslere karşı hızla bakterisidaldir. Ne yazık ki, alkollerin, bakteriyel sporlara karşı aktivitesi yoktur ve bazı mantarlara ve lipid- içermeyen virüslere karşı zayıf aktivitesi vardır. Su varlığında aktivitesi daha büyüktür. Bu nedenle, %70'lik alkol %90'lik alkolden daha aktiftir. Alkol, deri yüzeyleri için yaygın bir dezenfektandır ve ardından bir iyodofor uygulaması yapıldığında bu amaçla en ileri düzeyde etkilidir. Alkoller, termometre gibi aletlerin dezenfeksiyonunda da kullanılır.

Sorular

1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve her birisi için üçer örnek veriniz: *sterilizasyon, dezenfeksiyon ve antisepsi.*
2. Dezenfeskiyonun üç düzeyini tanımlayınız ve her birine örnekler veriniz. Her bir tip dezenfektan hangi durumlarda kullanılmalıdır?
3. Nemli ısı, kuru ısı ve etilen oksitle sterilizasyon etkinliğini etkileyen faktörler nelerdir?
4. Aşağıdaki dezenfektanların her birisi ve etki biçimleri için örnekler veriniz: iyodin bileşikleri, klorin bileşikleri, fenolik bileşikler ve kuaterner amonyum bileşikleri.

Kaynakça

Block SS: Disinfection, Sterilization, and Preservation, 2nd ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1977.

Brody TM, Larner J, Minneman KP: Human Pharmacology: Molecular to Clinical, 3rd ed. St Louis, Mosby, 1998.

Widmer A, Frei R: Decontamination, disinfection, and sterilization. In Murray P, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

KISIM III

İmmün Cevapta Temel Kavramlar

9

Konak Savunma Yanıtının Unsurları

Çeviren: Orhan Baylan

Mikrobiyal bir dünyada yaşıyoruz ve vücudumuz sürekli olarak bakteri, mantar, parazit ve virüslere maruz kalmaktadır. Vücudumuzun bu saldırılara savunması, askeri bir savunma sistemiyle benzerlik gösterir. Başlangıç savunma mekanizmaları; yabancı maddelerin vücuda girişlerini önleyen ve inaktive eden deri, gastrointestinal kanalın asit ve safra salgısı ve mukus gibi **bariyerler**dir. Eğer bu bariyerler etkinliğini kaybederse veya etken başka bir yolla vücuda girerse; bölgesel **doğal yanıt** unsurları (örneğin, kompleman, interferon, sitokinler, doğal öldürücü hücreler, nötrofiller ve makrofajlar) hızlı bir şekilde saldırıya müdahale etmeli ve invazyonun genişlemesini önlemelidir. Bu yanıtlar, bir kez aktive olduklarında bir uyarı (kompleman, sitokinler ve kemokinler) gönderirler ve bölgeye girişi sağlayacak vasküler yatağı açarlar (kompleman). Sonuç olarak eğer bu basamaklar yeterli olmaz ise doğal yanıtlar, ne pahasına olursa olsun (immünopatogenez) özgül olarak doğrudan saldırgana karşı yönlenmiş **antijene-özgü bağışık yanıt** (B hücreleri, antikor ve T hücreleri) aracılığıyla büyük bir seferberliği aktive ederler. Benzer şekilde, bağışıklama aracılığı ile düşmanın (antijenler) özelliklerinin bilinmesi, etkenin tekrar saldırısı durumunda (hafıza B ve T hücrelerin aktivasyonu) vücudun daha hızlı ve etkili yanıt vermesine olanak sağlar.

Bağışıklık sistemin farklı unsurları, doğrudan hücreden hücreye etkileşim yoluyla ve çözünebilir molekülleri kullanarak haberleşir ve birbirlerini etkilerler. Bu etkileşimler, savunma yanıtının kontrolünü ve aktivasyon mekanizmalarını oluşturur. Ancak ne yazık ki bazı enfeksiyöz ajanlara karşı verilen savunma yanıtı yetersiz kalmakta; bazı durumlarda ise saldırıya yanıt aşırı olabilmektedir. Her iki durumda da hastalık oluşur.

Bağışıklık Fonksiyonlarının Çözünebilir Aktivatörleri ve Uyarıcıları

Doğal ve bağışık hücreler, özgül hücre yüzey reseptörlerin etkileşimi yoluyla ve sitokinler, interferonlar ve kemokinlerin de dâhil olduğu çözünür moleküller ile iletişim kurarlar. **Sitokinler**, bağışık yanıtı aktive eden ve düzenleyen diğer hücreleri uyarmak ve kontrol etmek için özgül lenfoid ve diğer hücre tipleri tarafından üretilen proteinlerdir (Tablo 9-1 ve Kutu 9-1). **İnterferonlar**, viral ve diğer enfeksiyonlara verilen yanıtta (interferon-α ve interferon-β) veya bağışık yanıtın aktivasyonunda (interferon-γ) üretilen proteinlerdir; bunlar, antiviral ve antitümör yanıtları destekler ve bağışık yanıtı uyarırlar (bakınız Bölüm 12). **Kemokinler**, enflamatuar yanıtlarla ilişkili küçük proteinlerdir (yaklaşık olarak 8000 Da). Nötrofiller, bazofiller, monositler ve T hücreler, reseptörleri eksprese ederler ve özgül kemokinler tarafından aktive edilebilirler. Kemokinler ve diğer proteinler (örneğin kompleman sisteminin C3a ve C5a ürünleri), enfeksiyon bölgesine fagositik ve enflamatuar hücreleri çeken kimyasal bir yolağı oluşturan kemotaktik faktörlerdir. Bu moleküllerin üretimini uyaran tetik mekanizmaları ve özgül hücrelerdeki reseptörler ile etkileşimlerinin sonucu, doğal ve bağışık yanıtın doğası belirlenir.

Bağışıklık Yanıt Hücreleri

Bağışıklık yanıtı, fonksiyonları tanımlanmış olan özgül hücreler tarafından düzenlenir. Bağışıklık yanıtının en önemli hücrelerinin özellikleri ve görüntüleri, Şekil 9-1'de ve Tablo 9–2 ile 9-3'te sunulmuştur.

Beyaz kan hücreleri, (1) morfoloji, (2) histolojik boyama, (3) immünolojik fonksiyonlar ve (4) hücre içi ve hücre yüzey belirteçleri temel alınarak ayrılabilirler. Monoklonal antikorlar, hücre yüzey belirteçlerine göre hücrelerin değişik tip alt kümelerini ayırmada kullanılır. Bu belirteçler, farklılaşma kümeleri içinde tanımlanırlar ve belirteçler, "**CD**" (cluster of differentiation) rakamları ile gösterilirler (Tablo 9–4). Ek olarak, **tüm çekirdekli hücreler, sınıf I major histokompatabilite kompleks (MHC I) antijenlerini** (HLA-A, HLA-B, HLA-C) **eksprese ederler**.

Hücrelerin özel bir sınıfı olan **antijen sunan hücreler (APCs), sınıf II MHC antijenlerini** (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) **eksprese ederler.** APC'ler, dendritik hücreler, makrofaj ailesi hücreleri, B lenfositler ve sınırlı sayıda bir grup diğer hücre tiplerini içerir.

Tablo 9-1. Sitokinler ve Kemokinler

Faktör	Kaynak	Ana Hedef	Fonksiyon
Doğal ve Akut Faz Yanıtları			
İnterferon-α, interferon-β	Lökositler, fibroblastlar ve diğer hücreler	Virüs ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, NK hücreleri	Antiviral durumun indüksiyonu; NK hücrelerinin aktivasyonu, hücre-aracılı bağışıklığın gelişmesi
IL-1α, IL-1β	Makrofaj, fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri	T hücreleri, B hücreleri, PMN, doku, santral sinir sistemi, karaciğer, vs.	Birçok eylem: enflamasyon ve akut faz yanıtlarının teşviki, ateş, T hücreleri ve makrofajların aktivasyonu
TNF-α (kaşektin)	IL-1'e benzer	Makrofajlar, T hücreleri, NK hücreleri	IL-1'e benzer, antitümör ve tükenme (kaşeksi, kilo kaybı) fonksiyonları, sepsis, endotel aktivasyonu
IL-6	DC'ler, Makrofajlar, T ve B hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri	T ve B hücreleri, hepatositler	Akut-fazın ve enflamatuar yanıtların uyarılması, ateş, Ig salgılanması, T ve B hücre gelişmesi ve olgunlaşması
IL-12, IL-23	DC, makrofaj	NK hücreleri, CD4 TH1 hücreleri	Enflamatuar ve T hücre aracılı yanıtların aktivasyonu, IFN-gama üretimi
Gelişme ve Farklılaşma			
Koloni-uyarıcı faktörler (örneğin GM-CSF)	T hücreleri, stromal hücreler	Kök hücreleri	Özgül hücre tiplerinin gelişmesi ve farklılaşması, hematopoez
IL-3	CD4 T hücreleri, keratinositler	Kök hücreleri	Hematopoez
IL-7	Kemik iliği, stroma	Öncül hücreler ve kök hücreler	Pre-B hücrelerin gelişimi, timosit, T hücre ve sitotoksik lenfosit
TH1 ve TH17 Yanıtları			
IL-2	CD4 T hücreleri (TH0, TH1)	T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri	T ve B hücre gelişimi, NK aktivasyonu
Interferon-γ	CD4 TH1 hücreleri, NK hücreleri	Makrofajlar,* T hücreleri, B hücreleri	Makrofajın aktivasyonu, IgG sınıf değişiminin, enflamasyon ve TH1 yanıtının teşviki, fakat TH2 yanıtlarının inhibisyonu
TNF-β	T hücreleri	PMN, tümörler	Lenfotoksin, PMN'lerin tümör öldürme yönüne aktivasyonu, endotel aktivasyonu
IL-17	T hücreleri (TH17)	Epitel, endotel ve fibroblast hücreleri	TGF-beta varlığında bile, enflamasyonu teşvik için doku aktivasyonu
TH2 Yanıtları			
IL-4	CD4 (TH0, TH2), T hücreleri	B ve T hücreleri	T ve B hücre gelişimi; IgG, IgA, IgE üretimi: TH2 yanıtları
IL-5	CD4 TH2 hücreleri	B hücreleri, eozinofiller	B hücre gelişimi ve farklılaşması, IgG, IgA, IgE üretimi, eozinofil üretimi, alerjik yanıtlar
IL-7	Kemik iliği, stroma	Öncül hücreler ve kök hücreleri	Pre-B hücrenin gelişimi, timosit, T hücresi ve sitotoksik lenfosit
IL-10	CD4 TH2 hücreleri	B hücreleri, CD4 TH1 hücreleri	B hücre gelişimi, TH1 yanıtının inhibisyonu
Düzenleyici Yanıt			
TGF-β	CD4 Treg hücreleri	B hücreleri, T hücreleri, makrofajlar	B, T, NK hücreleri ve makrofajların immün baskılanması; oral toleransın teşviki, yara iyileşmesi, IgA üretimi

Tablo 9-1. Sitokinler ve Kemokinler—devamı

Faktör	Kaynak	Ana Hedef	Fonksiyon
Kemokinler			
α-kemokinler: C-X-C kemokinler—bir aminoasit ile ayrılmış iki sistein (IL-8; IP-10; GRO-α, GRO-β, GRO-γ)	Birçok hücre	Nötrofiller, T hücreleri, makrofajlar	Kemotaksis, aktivasyon
β –kemokinler: C-C kemokinler—iki komşu sistein (MCP-1, MIP-α, MIP-β; RANTES)	Birçok hücre	T hücreleri, makrofajlar, bazofiller	Kemotaksis, aktivasyon

GM-CSF, Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör; GRO, gelişme-ilişkili onkojen; Ig, İmmünoglobülin; IL, İnterlökin; IP, İnterferon-α protein; MCP, monosit kemoatraktant protein; MIP, makrofaj enflamatuar protein; NK, doğal öldürücü; PMN, polimorfonükleer lökosit; RANTES, Aktivasyon düzenlemede, normal T ekspresyonu ve sekresyonu; TNF, tümör nekrozis faktör

**Monosit-makrofaj kökeninin bir veya daha fazla hücrelerine uygulanır*

Hematopoetik Hücre Farklılaşması

Pluripotent kök hücre denilen ortak bir progenitör hücrenin farklılaşması ile bütün kan hücreleri oluşur. Bu hücrelerin farklılaşması, fetüsün gelişmesi esnasında başlar ve hayat boyu devam eder. Pluripotent kök hücre, lenfoid (T ve B hücreleri), myeloid, eritrositik ve megakaryoblastik (plateletlerin kaynağı) kökenleri (bakınız Şekil 9–1) içeren kan hücrelerinin farklı kökenlerini oluşturmak üzere kök hücrelere (bazen koloni-oluşturan üniteler olarak adlandırılırlar) farklılaşır. Kök hücreler, esas olarak kemik iliğinde bulunur; ancak, umblikal kordonda bulunan fetal kandan ve nadiren yetişkin kanındaki hücrelerden de izole edilebilir. Kök hücrelerin fonksiyonel kan hücrelerine farklılaşması, bunlar ve diğer hücreler tarafından üretilen özgül sitokinler ve kemik iliğinin stromal hücreler ile birlikte özgül hücre yüzey etkileşimleri sonucu oluşur. **Timus ve Peyer plaklarındaki "bursal eşdeğeri", sırasıyla T ve B hücrelerinin gelişimini düzenler**. Hematopoetik hücre gelişimini ve son farklılaşmayı düzenleyen özgül sitokinler, enfeksiyonlara yanıtta ve aktivasyonda yardımcı T hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından salgılanır.

Kutu 9-1. Sitokin-Üreten Ana Hücreler

Doğal (Akut Faz Yanıtları)

Dendritik hücreler ve makrofajlar: IL-1, TNF-α, TNF-β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, GM-CSF, kemokinler, interferonlar α, α

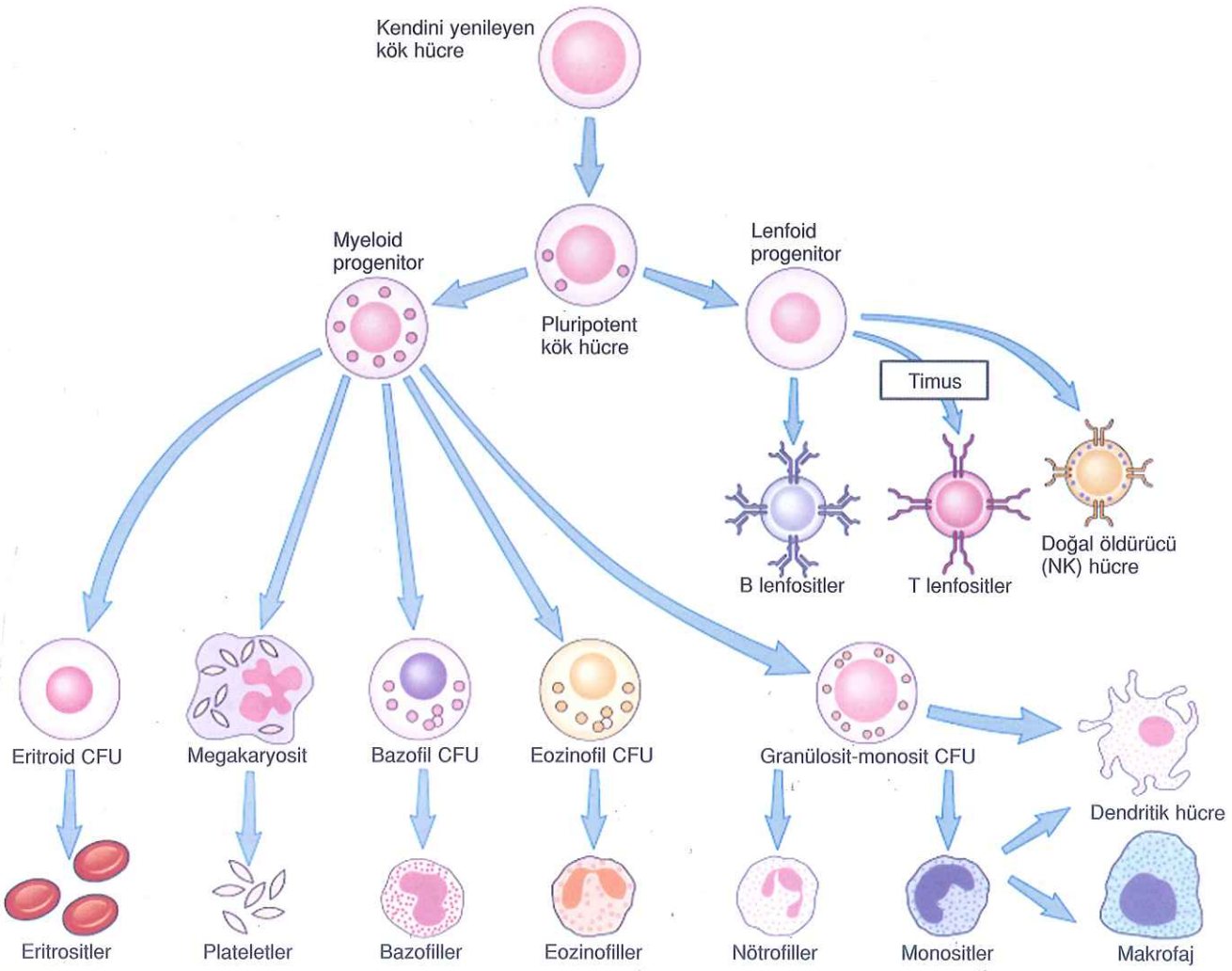
Bağışık: T hücreleri (CD4 ve CD8)

TH1 hücreleri: IL-2, IL-3, GM-CSF, interferon-γ, TNF-α, TNF-β
TH2 hücreleri: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-3, IL-9, IL-13, GM-CSF, TNF-α
TH17 hücreleri: IL-17
Treg hücreleri: TGF-beta ve IL-10
GM-CSF, granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör; IL, interlökin; TNF, tümör nekrozis faktör

Kemik iliği ve timus, **primer lenfoid organlar** olarak kabul edilirler (Şekil 9–2). Başlangıç lenfosit farklılaşmasının yapıldığı bu yerler, bağışıklık sisteminin gelişiminde elzemdir. **Sekonder lenfoid organlar**, **lenf nodlarını**, **dalağı** ve **mukoza-ile ilişkili lenfoid dokuyu (MALT)** içermekte olup sonuncusu aynı zamanda, bağırsak ile ilişkili lenfoid dokuyu (GALT) (örneğin, Peyer plakları) ve bronş ile ilişkili lenfoid dokuyu (BALT) (örneğin, tonsillalar, appendiks) kapsamaktadır. Bu bölgeler, dendritik hücreler, B ve T hücrelerinin bulunduğu ve antijenik uyarılara yanıtın verildiği yerlerdir. Enfeksiyöz uyarıya verilen yanıtta oluşan lenfositlerin proliferasyonu, bu dokularda şişliğe neden olur (örneğin, "şişmiş bezler"). Primer ve sekonder lenfoid organlara ait hücreler, B ve T hücrelerinden eksprese edilen reseptörlerle (**hücre adezyon molekülleri**) etkileşen hücre yüzey adezyon moleküllerini (**adresinler**) eksprese ederler.

Dalak ve lenf nodları, belirli bölgelerinde makrofajların, B ve T hücrelerin bulunduğu kapsülsüz organlardır. Bulundukları bölgeler, antijenlere karşı oluşan bağışık yanıtları düzenleyen etkileşimleri kolaylaştırır (Şekil 9–3). **Lenf nodları**, 2–10 mm çaplarında, adeta bir atık arıtma fabrikası gibi hücreler arası mesafeden lenfatik sisteme geçen sıvıyı filtre eden böbrek şeklinde organlardır. Lenf nodları, özgül bağışık yanıtı başlatmak ve yaygınlaştırmak için doğal (dendritik hücreler ve makrofajlar) ve bağışık (B ve T) yanıt hücrelerinin toplandığı yerlerdir. Bir lenf nodu, aşağıdaki üç tabakadan oluşur:

1. Korteks, *folliküller* adı verilen kümeler halinde düzenlenmiş esas olarak B hücreleri, folliküler dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşan dış tabakadır.



Şekil 9–1. Bağışık yanıtta yer alan hücrelerin morfolojisi ve kökeni. Pluripotent kök hücreler ve koloni-oluşturan üniteler (CFU), daha fazla farklılaşmış fonksiyonel ve sonuna kadar farklılaşmış hücrelerin yerini doldurabilen uzun ömürlü hücrelerdir. *(Abbas K. ve ark: Cellular and Molecular Immunology, 5. baskı. Philadelphia, WB Saunders, 2003'ten alınmıştır.)*

2. Parakorteks, bağışık yanıtı başlatmak için T hücrelerine sunulmak üzere dokulardan antijenleri getiren dendritik hücreleri içerir.
3. Medulla, B ve T hücrelerini ve antikor üreten plazma hücrelerini içerir.

Dalak, bir lenf nodu gibi davranan, aynı zamanda kandan antijenleri, kapsüllü bakterileri ve virüsleri filtre eden, yaşlı kan hücrelerini ve plateletleri ortadan kaldıran büyük bir organdır (Şekil 9–4). Dalak, beyaz ve kırmızı pulpa olmak üzere iki tip dokudan oluşur. Beyaz pulpa, lenfoid hücreler tarafından çevrelenmiş arteriollerden (periarterioler lenfoid kılıf) oluşur; bu yüzden T hücreleri, merkezi arteriolü çevreler. B hücreleri, germinal bir merkeze sahip olan primer uyarılmamış ya da sekonder uyarılmış folliküllerde organize olurlar. Germinal merkez, hafıza hücreleri, makrofajları ve folliküler dendritik hücreleri içerir. Kırmızı pulpa, kan hücreleri için bir depodur; yaşlı platelet ve eritrositler için döngünün tamamlandığı yerdir.

MALT, lenfoid hücrelerin daha az yapısal agregatlarını içerir (Şekil 9–5). Örneğin, bağırsak duvarı boyunca bulunan **Peyer plakları**, tanımlanmış bölgelerde bulunan lenfositlere (T [interfolliküler] ve B [germinal]) antijenleri sunan epitelde özel hücrelere (M hücreleri) sahiptir. Daha geniş düşünüldüğünde, **tonsillalar**, MALT'ın önemli bir parçasıdır. Bu lenfoepitelial organlar, oral ve nazal bölgedeki mikropları yakalarlar. Tonsillalar, özgül patojenleri tanımak için antikorlarını kullanan, dendritik hücreler ve T hücreleri ile birlikte bağışık yanıtı başlatabilen çok sayıda olgun ve hafıza B hücrelerini (lenfositlerin %50-90'ı) içerirler. Tonsillaların şişmesi, enfeksiyon veya enfeksiyona verilen yanıta bağlı olabilir.

Polimorfonükleer Lökositler

Polimorfonükleer lökositler (nötrofiller), dolaşımda olan beyaz kan hücrelerinin %50-70'ini oluşturan, kısa ömürlü hücrelerdir;

Tablo 9–2. Bağışık Yanıtın Hücreleri

Hücreler	Özellikleri ve Fonksiyonları
Doğal Sitolitik Hücreler	
Doğal öldürücü hücreler	Büyük, granüler lenfositler Belirteçleri: Antikor için Fc reseptörleri Antikorla kaplı hücreleri ve virüsle-enfekte veya tümör hücrelerini öldürür. (MHC kısıtlaması yoktur)
Fagositik Hücreler	
Nötrofiller	Kısa yaşam süreli granülositler, çok parçalı çekirdek ve granüller, parçalı bant formları (daha olgunlaşmamış) **Fagositoz** ve **bakterileri öldürme** (polimorfonükleer lökositler)
Eozinofiller	İki parçalı çekirdek, çok granüllü sitoplazma Belirteç: eozin ile boyanma Parazit savunması ve alerjik yanıtta yer alır
Antijen-Sunan Hücreler (APCs)	Belirteç: Sınıf II MHC-eksprese eden hücreler Antijeni CD4 T hücrelere sunar
Monositler*	Lenfositler, kan, akciğerler ve diğer organlarda bulunur At nalı-şeklinde çekirdek, lizozomlar, granüller *Makrofaj-kökeni ve dendritik hücrelerin öncülü*, sitokin salınımı
Olgunlaşmamış dendritik hücreler	Kan ve doku Enfeksiyona sitokin cevabı, antijen işleme
Dendritik hücreler*	Lenf nodları, doku En etkili antijen sunanlar, T hücre yanıtının sürecini belirler
Langerhans hücreler*	Ciltte bulunur Antijeni lenf nodlarına taşır
Makrofajlar*	Doku, dalak, lenf nodları ve diğer organlarda muhtemel yerleşim; IFN-γ ve TNF ile aktive olma Belirteçleri: Büyük, granüler hücreler; Fc ve C3 reseptörleri Enflamatuar ve akut faz yanıtını başlatır; aktive hücreler antibakteriyeldir ve antiviral ve antitümör etkiye sahiptir
Mikroglial hücreler*	Santral sinir sistemi ve beyinde mevcut Sitokin üretir
Kupffer hücreleri*	Karaciğerde mevcut Kandan partikül temizler (örneğin virüsler)
Antijen-Duyarlı Hücreler	
T hücreler (tümü)	Timusta olgunlaşır; büyük çekirdek, küçük sitoplazma Belirteçler: CD2, CD3, T hücre reseptörü (TCR)
αβTCR CD4 T hücreleri	Yardımcı/DTH hücreler; **sınıf II MHC antijen sunumu** yoluyla APC'ler ile **aktivasyon** IL-2 ve diğer sitokinleri üretir; T ve B hücre gelişimini uyarır; B hücre farklılaşmasını teşvik eder (sınıf değişimi, antikor üretimi) **TH1 alt tipi** (IL-2, IFN-γ, LT üretimi): Başlangıç savunmalarını (yerel) teşvik eder, DTH, T öldürücü hücreler ve antikorlar **TH2 alt tipi** (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 üretimi): geç humoral yanıtı teşvik eder **TH17 alt tipi** (IL-17, TNF-α, IL-6): TGFβ varlığında enflamasyonu uyarır **T regülatör (Treg) hücreler** (TGF-β): CD4 ve CD8 T hücre aktivasyonunun kontrolü, immün tolerans için önemli
αβTCR CD8 T-öldürücü hücreler	**Sınıf I MHC antijenleri** tarafından sunulan antijenin **tanınması** Viral, tümör ve kendinden olmayan (transplant) hücrelerin öldürülmesi, TH1 sitokin salgılanması
αβTCR CD8 T hücreler (supressör hücreler)	**Sınıf I MHC antijenleri** tarafından sunulan antijenin **tanınması** T- ve B-hücre yanıtının baskılanması
γδ TCR T hücreleri	CD2, CD3, γδ T-hücre reseptörü Belirteç: doku ve kandaki bazı bakteriyel enfeksiyonların erken algılayıcısı

Devamı

Tablo 9–2. Bağışık Yanıtın Hücreleri—devamı

Hücreler	Özellikleri ve Fonksiyonları
NKT hücreleri	NK hücre reseptör ekspresyonu Enfeksiyona hızlı yanıt, sitokin salınımı
Antikor-Üreten Hücreler	
B hücreler	Kemik iliğinde olgunlaşma, bursal eşdeğeri, Peyer plakları Büyük çekirdek; küçük sitoplazma; antijenler ve T hücre faktörleriyle aktivasyon Belirteçler: yüzey antikoru, **sınıf II MHC antijenleri** Antikor üretimi ve antijen sunumu
Plazma hücreleri	Küçük çekirdek, büyük sitoplazma Sonuna kadar farklılaşmış, antikor fabrikaları
Diğer Hücreler	
Bazofiller/mast hücreleri	Granülositik Belirteç: IgE için Fc reseptörleri Histamin salınımı, alerjik yanıt oluşumunu sağlar, antiparazitiktir

APC, antijen-sunan hücreler; DTH, gecikmiş-tip aşırı duyarlılık; IFN, interferon; Ig, immünoglobulin; IL, interlökin; LT, lenfotoksin; MHC, major histokompatibilite kompleks; TNF, tümör nekrozis faktör.
**Monosit/makrofaj kökeni.*

bakteriyel enfeksiyonlara karşı primer **fagositik savunma**dır ve **enflamatuar yanıt**ın esas unsurudur. **Nötrofiller**, 9–14 µm çapında, mitokondrisi olmayan, sitoplazmasında hem asidik hem bazik boyalar ile boyanabilen granülleri barındıran ve çok parçalı bir çekirdeği olan hücrelerdir. Nötrofiller, kemotaktik faktörlere yanıt olarak kanı terk eder ve enfeksiyon bölgesinde toplanırlar. Enfeksiyon sırasında kanda nötrofiller, sayısal olarak artar ve öncül formları görülür. Bu öncüller, son aşamasına kadar farklılaşmış olup **segmente nötrofiller**den farklı olarak **bant formları** olarak isimlendirilirler. Bir kan sayımında nötrofillerde artış ve değişim şeklindeki bir bulgu, bazen *bant formlarında parçalı nötrofillere karşı bir artış ile birlikte bir sola kayma* olarak adlandırılır. Nötrofiller, bakterileri fagositoz yoluyla içine alır ve bakterileri, **primer (azurofilik)** ve **sekonder (özgül) granüller**de bulunan antibakteriyel maddeler ve enzimlere maruz bırakırlar. Azurofilik granüller; myeloperoksidaz, β-glukronidaz, elastaz ve katepsin G gibi enzimlerin depolandığı yerlerdir. Özgül granüller, lizozim ve laktoferrin için rezervuar görevi görür. Ölü nötrofiller, püyün başlıca komponentidir.

Eozinofiller, asit boya eozin Y ile boyanabilen iki parçalı çekirdeği olan, oldukça granüler (çapı 11–15 µm olan) hücrelerdir. Aynı zamanda fagositik, hareketli ve granüllü hücrelerdir. Granüller, asit fosfataz, peroksidaz ve eozinofilik bazik proteinleri içerirler. Eozinofiller, **parazitik enfeksiyonlar**a karşı savunmada rol oynarlar. Eozinofilik bazik proteinler, çoğu parazite toksiktir. Diğer bir tip granülosit olan **bazofiller**, fagositik değillerdir; fakat allerjik yanıt (tip 1 aşırı duyarlılık) sırasında granüllerindeki içeriği ortama boşaltırlar.

Tablo 9–3. Normal Kan Hücre Sayımları

	Her Mikrolitrede Ortalama Sayı	Normal Aralık
Beyaz kan hücreleri (lökositler)	7400	4500-11.000
Nötrofiller	4400	1800-7700
Eozinofiller	200	0-450
Bazofiller	40	0-200
Lenfositler	2500	1000-4800
Monositler	300	0-800

"Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 4. baskı. Philadelphia, WB Saunders, 2000"den alınmıştır.

Mononükleer Fagosit Sistemi

Mononükleer fagosit sistemi, myeloid hücrelerdir; kandaki monositlerden oluşur (bakınız Şekil 9–1) ve **monositler**den türemiş hücrelerdir. Farklı sitokinler veya doku ortamı, monosit ve myeloid kök hücrelerin çeşitli makrofaj ve dendritik hücrelere farklılaşmasını teşvik eder. Bu hücreler, *makrofajları, akciğerlerdeki alveoler makrofajları, karaciğerdeki Kupffer hücrelerini, böbrekteki intraglomerüler mezenşimal hücreleri, bağ dokusundaki histiositleri, osteoklastları, sinovial hücreleri ve beyindeki mikroglial hücreleri* içermektedir. **Alveolar ve serozal (örneğin, peritoneal) makrofajlar** "gezgin" makrofajlara örnektir. **Beyin mikroglial hücreleri,** beyine doğum sırasında giren ve sabit hücrelere farklılaşan hücrelerdir. Bazı **dendritik hücreler**, myeloid hücrelerdir ve monositlerden köken almış

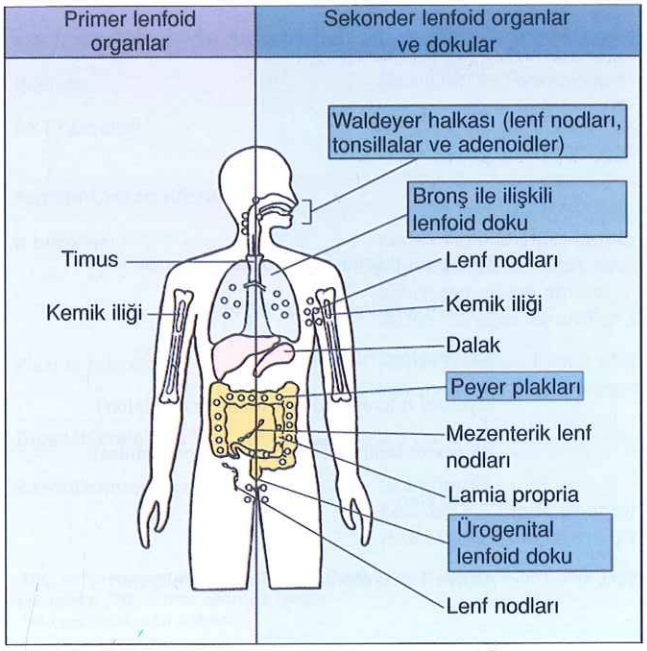
Tablo 9-4. Önemine Göre Seçilmiş CD Belirteçleri

CD Belirteçleri	Kimlik ve Fonksiyon	Hücre
CD1	MHC I-benzeri, nonpeptit antijen sunma	DC, makrofaj
CD2 (LFA-3R)	Eritrosit reseptörü	T
CD3	TCR alt birimi (γ, δ, ε, ζ, η) aktivasyonu	T
CD4	Sınıf II MHC reseptörü	T-hücre altkümesi, monositler, bazı DC'ler
CD8	Sınıf I MHC reseptörü	T-hücre altkümesi, bazı DC'ler
CD11b (CR3)	C3b kompleman reseptörü 3 (α zincir)	NK, myeloid hücreler
CD14	LPS-bağlayan protein reseptörü	Myeloid hücreler (monositler, makrofajlar)
CD16 (Fc-γ RIII)	Fagositoz ve ADCC	NK hücre belirteci, makrofajlar, nötrofiller)
CD21 (CR2)	C3d kompleman reseptörü, EBV reseptörü, B hücre aktivasyonu	B hücreleri
CD25	IL-2 reseptörü (α zincir), erken aktivasyon belirteci, düzenleyici hücreler için belirteç	Aktive T hücreleri, düzenleyici T hücreleri
CD28	B-7 yardımcı uyarılması için reseptör: aktivasyon	T hücreleri*
CD40	B hücresi, DC ve makrofajın uyarılması	B hücresi, makrofaj
CD40 L	CD 40 için ligand	T hücresi
CD45RO	İzoform (hafıza hücrelerinde)	T hücresi, B hücresi
CD56 (NKH1)	Adezyon molekülü	NK hücresi
CD69	Hücre aktivasyonunun belirteci	Aktive olmuş T, B, NK hücreleri ve makrofajlar
CD80 (B7-1)	APC'lerdeki T hücrelerinin yardımcı uyarımı	DC, makrofajlar, B hücresi
CD86 (B7-2)	APC'lerdeki T hücrelerinin yardımcı uyarımı	DC, makrofajlar, B hücresi
CD95 (Fas)	Apopitoz indükleyicisi	Birçok hücre
CD152 (CTLA-4)	B-7 için reseptör; tolerans	T hücresi
CD178 (FasL)	Fas ligand: apopitoz indükleyicisi	Öldürücü T ve NK hücreleri
Adezyon Molekülleri		
CD11a	LFA-1 (α zincir)	
CD29	VLA (β zincir)	
VLA-1, VLA-2, VLA-3	α integrinler	T hücreleri
VLA-4	α_4 integrin homing reseptör	T hücre, B hücre, monosit
CD50	ICAM-3	Lenfositler ve lökositler
CD54	ICAM-1	
CD58	LFA-3	

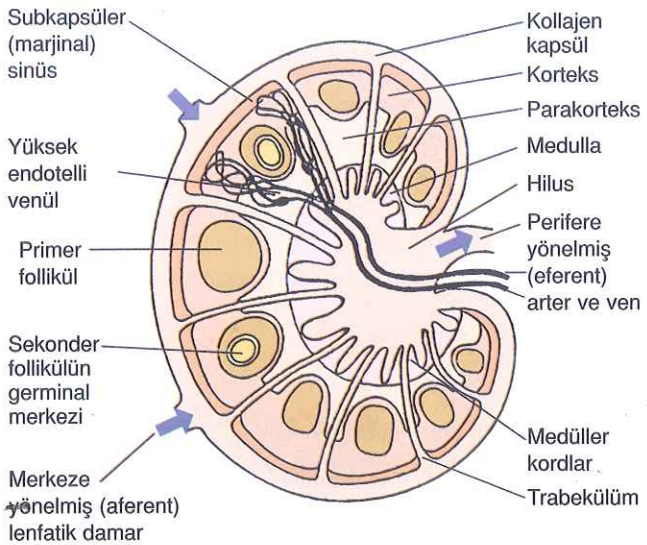
ADCC, antikor-bağımlı hücresel sitotoksisite; APCs, antijen-sunan hücreler; CTLA, sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein, EBV, Epstein Barr virüs; ICAM, hücreler arası adezyon molekülü; Ig, İmmünoglobulin; IL, İnterlökin; LCA, lökosit yaygın antijen; LFA, lökosit fonksiyon-ilişkili antijen; LPS, lipopolisakkarit; MHC, major histokompatibilite kompleks; TAC, T hücre aktivasyon kompleksi; TCR, T-hücre antijen reseptörü; VLA, çok geç aktivasyon (antijen).

**Sadece aktive olmuş hücreler*

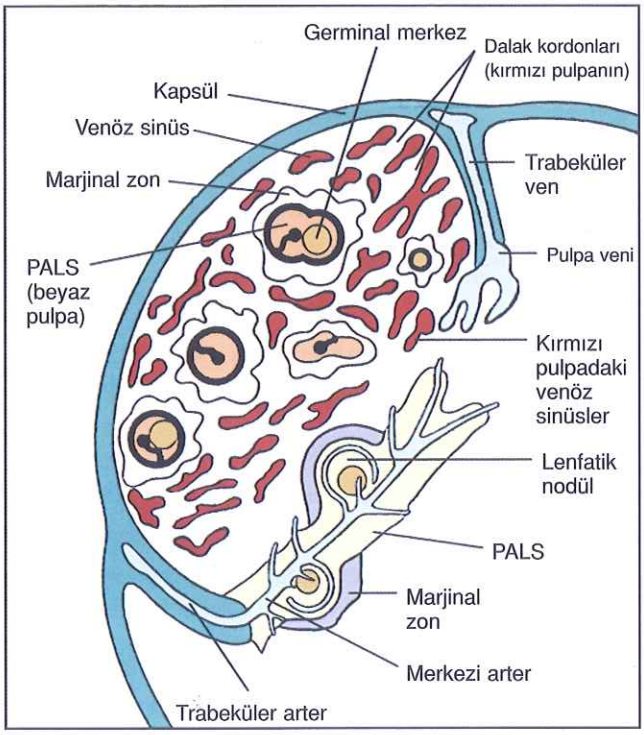
Male D, ve ark.: Advanced Immunology, 3. baskı, St Louis, Mosby, 1996'dan uyarlanmıştır.



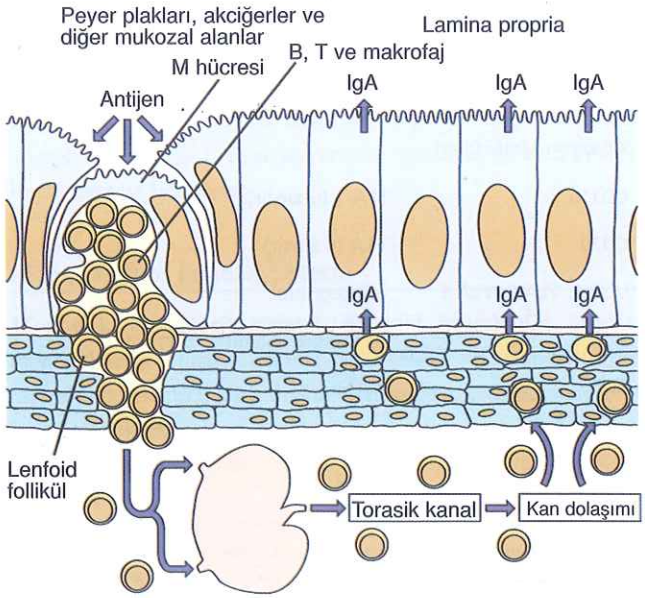
Şekil 9–2. Bağışıklık sisteminin organları. Timus ve kemik iliği, primer lenfoid organlardır. Sırasıyla timus, T hücreleri; kemik iliği ise B hücreleri için olgunlaşma yeridir. Hücresel ve humoral bağışık yanıt, sekonder (periferal) lenfoid organ ve dokularda gelişir; efektör ve hafıza hücreleri, bu organlarda oluşturulur. Dalak, baskın olarak kan kaynaklı antijenlere yanıt verir. Lenf nodları, cilt boyunca (yüzeysel nodlar) veya iç organlardan (derin nodlar) absorbe edilen hücreler arası sıvı ve lenfteki antijenlere karşı bağışık yanıtı oluşturur. Tonsillalar, Peyer plakları ve diğer mukoza ile ilişkili lenfoid dokular (mavi kutular) yüzeyel mukozal bariyerleri aşmış antijenlere yanıt verirler. *(Roitt I, ve ark.: Immunology, 4. baskı, St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır.)*



Şekil 9–3. Lenf nodunun organizasyonu. Kollajen kapsülün altında fagositik hücrelerle çevrilmiş subkapsüler sinüs vardır. Çevre doku boşluklarından ve komşu nodlardan gelen lenfosit ve antijenler, sinüse merkeze yönelmiş (aferent) lenfatik sistem aracılığı ile ulaşır. Korteks, B hücrelerinin toplandığı primer folikülleri ve uyarılmış B hücrelerinin bulunduğu sekonder folikülleri (germinal merkez) içerir. Parakorteks, esas olarak T hücrelerini ve dendritik hücreleri (antijen sunan hücreler) içerir. Her lenf nodunun kendi arteriyel ve venöz desteği vardır. Lenfositler dolaşımdan lenf noduna, parakorteksteki özelleşmiş yüksek endotelli venüller yoluyla girerler. Medulla, lenfoid doku kordonları içinde organize olmuş lenf nodu plazma hücrelerinin çoğunu içerdiği gibi T ve B hücrelerini de içerir. Lenfositler, nodu sadece perifere yönelmiş (eferent) lenfatik damarlar yoluyla terk edebilirler. *(Roitt I, ve ark: Immunology, 4. baskı, St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır)*



Şekil 9–4. Dalaktaki lenfoid dokunun organizasyonu. Beyaz pulpa, germinal merkezleri içermektedir ve çok sayıda makrofaj, antijen sunan hücre, yavaşça tekrar dolaşıma giren B hücreleri ve doğal öldürücü hücreleri içeren marjinal zon bölgesiyle çevrelenmiştir. Kırmızı pulpa, dalak kordonları tarafından ayrılan venöz sinüsleri içerir. Kan, dokuya çok sayıda dallanmış merkezi arterin kaynaklandığı trabeküler arterler yoluyla girer. Bir kısmı germinal merkezleri ve kabuk bölgesini destekleyecek şekilde beyaz pulpada sonlanır, fakat çoğu marjinal zon yanında veya içinde sonlanır. *(Roitt I, ve ark: Immunology, 4. baskı, St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır)*



Şekil 9–5. Peyer plaklarında (veya akciğerlerde veya diğer mukozal alanlarda) antijen ile uyarılan lenfoid hücreler, bölgesel lenf nodları veya torasik kanal yoluyla kan dolaşımına, sonrasında da bağırsakların lamina propriasına ve muhtemelen diğer mukozal yüzeylere göç ederler. Böylece bir mukozal yüzeyde uyarılan lenfositler, MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid doku) sistemi boyunca dağıtılır. IgA, immünoglobulin A. *(Roitt I, ve ark: Immunology, 4. baskı, St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır.)*

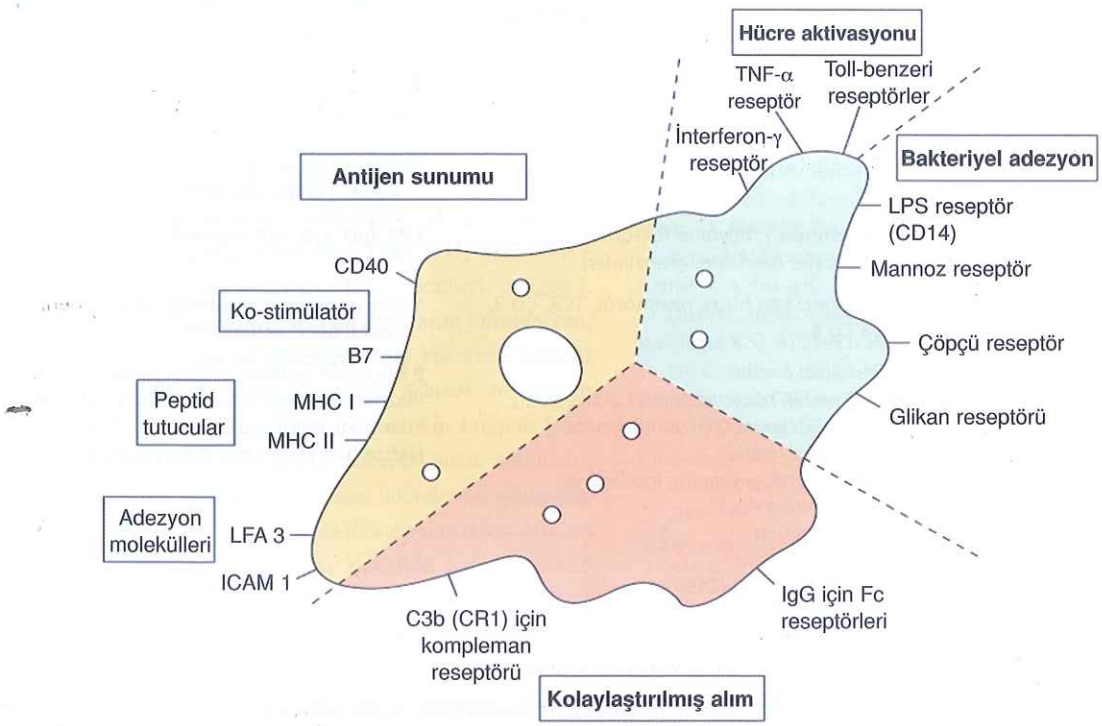
olabilirler. Bu olgun formlar, en uzak doku lokalizasyonlarda ve fonksiyonlarına göre değişik morfolojilerde olabilirler; makrofaj aktivitelerinin veya hücre yüzey belirteçlerinin bir kısmını eksprese edebilirler.

Monositler, tek parçalı ve fasulye şeklinde çekirdeği olan, 10–18 μm çapında hücrelerdir. Periferal kan lökositlerinin %3-8'ini temsil ederler. Monositler, enflamasyonun erken hücresel komponenti olarak nötrofilleri takip ederler.

Makrofajlar, lizozomlar içeren, nötrofillerin aksine mitokondrileri olan uzun ömürlü fagositik hücrelerdir. Makrofajların şu temel fonksiyonları vardır: (1) fagositoz, (2) özgül bağışık yanıtları başlatmak için T hücrelerine antijen sunumu ve (3) doğal ve bağışık yanıtları aktive etmek ve düzenlemek için sitokinlerin sekresyonu (Şekil 9–6). Makrofajlar, immünoglobulin (Ig) G'nin Fc parçası **(Fc-γ RI, Fc-γ RII, Fc-γ RIII)** ve kompleman basamağının C3b ürünü **(CR1, CR3)** için hücre yüzey reseptörlerini eksprese ederler. Bu reseptörler, bu proteinlerle kaplanmış antijen, bakteriler veya virüslerin fagositozunu kolaylaştırırlar. **Toll-benzeri ve diğer patern tanıma reseptörleri**, patojen ile ilişkili moleküler yapıları tanırlar ve savunma yanıtını aktive ederler. Makrofajlar, aynı zamanda bağışık yanıtı genişletmek için CD4 yardımcı T hücrelerine antijen sunmayı sağlayan **sınıf II MHC antijenlerini** eksprese ederler. Makrofajlar, bakteriyi algıladığında ateş dahil olmak üzere bağışık ve enflamatuar yanıtları arttıran **interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör, interlökin 12** ve diğer molekülleri salgılarlar. Bir T-hücre-kaynaklı lenfokin olan **interferon-γ,** makrofajları aktive eder. **Aktive makrofajlar**, artmış fagositik, öldürme ve antijen sunma yeteneklerine sahip olurlar.

Dendritik Hücreler

Myeloid ve lenfoid kaynağın **dendritik hücreleri (DCs)**, ahtapot benzeri uzantılara sahiptir ve aynı zamanda sitokin üretebilen profesyonel antijen sunan hücrelerdir. Doku ve kanda olgunlaşmamış ve olgun dendritik hücrelerin değişik tipleri bulunur; bunlar derideki **Langerhans hücreleri**, **dermal interstisyel hücreleri**, **dalak marjinal dendritik** hücreleri ve **karaciğer**deki dendritik hücreleri, **timus, lenf nodlarının germinal merkezini** ve **kanı** içermektedir. **Plazmasitoid dendritik hücreler**, kanda bulunurlar; viral ve diğer enfeksiyonlara yanıt olarak çok miktarda interferon alfa ve sitokinler üretirler. Lenf nodları ve dalaktaki **folliküler dendritik hücreler**, hematopoetik kaynaklı değillerdir, fakat B hücrelerine antijen sunmak ve yoğunlaşmak için uzantılara ve "yapışkan" yüzeylere sahiptirler. **Olgunlaşmamış dendritik hücreler (DCs)**, antijeni etkin bir şekilde yakalar ve fagosite eder, peşisıra bağışık yanıtı aktive etmek ve yönlendirmek için sitokinleri salar ve sonrasında dendritik hücrelere olgunlaşırlar. Bu hücreler, T



Şekil 9–6. Makrofaj yüzey yapıları, hücre fonksiyonuna aracılık ederler. Bakteri bileşenleri, antikor ve kompleman (opsonizasyonda) için reseptörler, antijenin fagositozunu ve aktivasyonu; diğer reseptörler ise antijen sunumunu ve T hücre aktivasyonunu teşvik ederler. Dendritik hücre, bu özelliklerin çoğunu paylaşır. *MHC, major histokompatibilite antijen I veya II; LFA, lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen; ICAM, hücreler arası adezyon molekülü; LPS, lipopolisakkarit; Ig, immünoglobulin; TNF, tümör nekrozis faktör*

hücreleri bakımından zengin lenf nodu bölgelerine sınıf I ve sınıf II MHC antijenleri üzerinden antijen sunmak için hareket ederler. Dendritik hücreler, özelleşmemiş bir T lenfosit ile bağışık yanıtı başlatabilen tek antijen sunan hücrelerdir ve aynı zamanda yanıtın tipini belirlerler (TH1,TH2,Treg).

Lenfositler

Lenfositler, 6-10 µm çapında, lökositlerden küçük hücrelerdir. Lenfositlerin iki büyük sınıfı olan **B ve T hücrelerinin** büyük bir çekirdeği ve daha küçük, granülsüz sitoplâzması vardır. B ve T hücrelerini morfolojik özellikleriyle ayırmak mümkün olmasa da, fonksiyonları ve yüzey belirteçleri (Tablo 9-5) temel alınarak ayrılabilirler. B veya T olmayan hücreler (non-B/non-T hücreler veya null hücreler) ve aynı zamanda **doğal öldürücü (NK: natural killer)** olarak bilinen hücreler, büyük, granüler lenfositlerdir (LGLs).

B hücrelerinin esas fonksiyonu, **antikor yapımıdır**; fakat aynı zamanda antijeni içlerine alıp işler ve bağışık yanıtı yaygınlaştırmak için T hücrelerine sunabilirler. B hücreleri, hücre yüzeylerindeki kompleman basamak ürünleri olan C3b ve C3d reseptörlerinin (CR1,CR2), sınıf II MHC moleküllerinin ve immünoglobulinlerin varlığı ile tanımlanabilirler (Şekil 9-7). B hücresi isimlendirmesi, kuşlardaki farklılaşma bölgesi olan Fabricius kesesi (*b*ursa of Fabricius) ve memelilerin kemik iliğinden gelmektedir. B hücre farklılaşması, aynı zamanda fetal karaciğer ve dalakta da olabilir. Aktive olmuş B hücreleri, ya yüzeylerinde CD45RO hücre yüzey belirteci bulunan ve özgül antijeni tarafından aktive edilene kadar dolaşımda bulunan **hafıza hücrelerine** ya da son olarak plazma hücrelerine farklılaşırlar. **Plazma hücrelerinin**, antikor üreticileri olarak görev gördükleri için küçük çekirdekleri ve büyük bir sitoplazmaları vardır.

T hücreleri isimlerini, *t*imusta geliştikleri için almışlardır. T hücrelerinin yabancı antijenlere yanıt olarak verdiği şu iki ana fonksiyonu vardır:

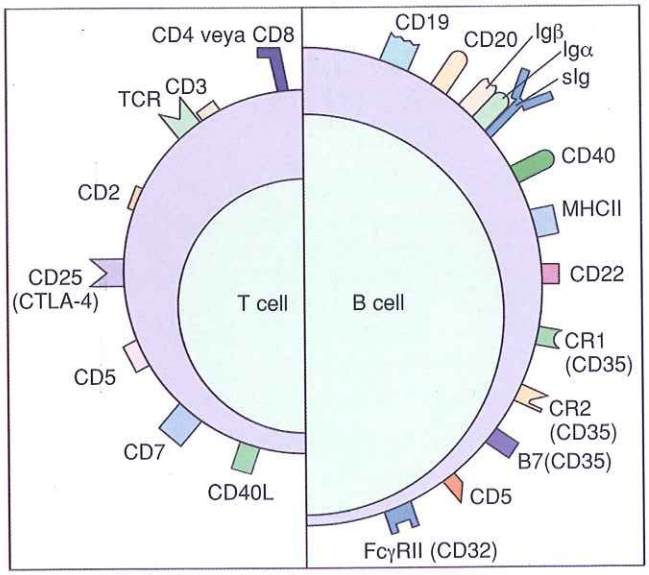
1. Hücre-hücre etkileşimleri ve sitokinlerin salınımı yoluyla bağışık ve enflamatuar yanıtları kontrol, baskılama (gerekli olduğunda) ve aktive etme.
2. Virüslerle enfekte hücreleri, yabancı hücreleri (örneğin, doku greftleri) ve tümörleri doğrudan öldürme.

T hücreleri periferal kandaki lenfositlerin %60-80'ini oluşturur.

Tablo 9-5. B ve T Hücrelerinin Karşılaştırılması

Özellik	T Hücreleri	B Hücreleri
Köken	Kemik iliği	Kemik iliği
Olgunlaşma	Timus	Bursal eşdeğeri: kemik iliği, Peyer plakları
Fonksiyonlar	Yardımcı: bağışık yanıtın başlatılması ve ilerletilmesi için sitokin üretimi DTH: enflamatuar yanıtın ilerletilmesi ve arttırılması CTL: sınıf I MHC-sınırlandırılmış sitolizis NKT: enfeksiyona hızlı yanıt Treg: T hücrelerinin ve diğer yanıtların kontrolü ve baskılanması	**Antikor üretimi** T hücrelerine antijen sunumu
Koruma yanıtı	Hücre içi ve fungal enfeksiyonların iyileşmesi	Tekrar mücadelede antikor koruyucudur, etkenin kanda yayılmasını önler, opsonize eder vs.
Ürünler*	Sitokinler, interferon-γ, büyüme faktörleri, sitolitik maddeler (perforin, granzimler)	IgM, IgD, IgG, IgA veya IgE
Ayrıcı yüzey belirteçleri	CD2 (koyun kırmızı kan hücre reseptörü), TCR, CD 3, CD 4 veya CD 8	Yüzey antikoru, kompleman reseptörleri, sınıf II MHC antijenler
Alt kümeler	CD 4 TH0: yardımcı öncülü CD 4 TH1: B, T ve NK hücre gelişimini aktive eder, makrofajları, CTL'ler ve DTH yanıtlarını ve IgG üretimini aktive eder, CD4 TH2: B ve T hücre gelişimini, IgG, IgE ve IgA üretimini aktive eder CD4 TH17: enflamasyon CD4 CD25 Treg: baskılama CD8: sitotoksik T hücreleri (CTL) CD8: baskılayıcı hücreler NKT: enfeksiyona hızlı yanıt Hafıza hücreleri: uzun ömürlü, anamnestik yanıt	B hücreleri: antikor, antijen sunumu Plazma hücreleri: sonuna kadar farklılaşmış antikor fabrikaları Hafıza hücreleri: uzun ömürlü, anamnestik yanıt

CTL, Sitotoksik lenfosit; DTH, gecikmiş-tip aşırı duyarlılık; MHC, major histokompatibilite kompleks; TCR, T-hücre reseptörü
**Alt kümeye bağlı*



Şekil 9–7. İnsan B ve T hücrelerinin yüzey belirteçleri.

T hücreleri, CD2 molekülü aracılığıyla koyun eritrositleriyle birlikte kendilerini bağlama ve etraflarını çevreleme (rozet oluşturma) yetenekleri ile B hücrelerinden ilk olarak ayrılırlar. Bütün T hücreleri, yüzeylerinde antikoru andıran fakat esasen farklı olan antijen bağlayan **T hücre reseptörü (TCR: T-cell receptor), CD2** ve **CD3 ile ilişkili** proteinleri bulundururlar (Şekil 9-7). T hücreleri, TCR tiplerine ve CD4, CD8 olmak üzere iki proteinin hücre yüzeyinde ekspresyon durumlarına göre üç ana gruba ayrılırlar. Çoğu lenfosit, αβ **TCR** eksprese eder. **CD4-eksprese eden T hücreleri**, esas olarak sitokin üreten hücreler olup bağışık yanıtın başlaması ve olgunlaşmasına yardımcı olmakta ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) yanıtını indüklemesi için makrofajları aktive etmektedirler ve bu hücrelerin bir alt tipi bağışık yanıtı baskılamaktadır. CD4 T hücreleri, ilaveten salgıladıkları sitokinlerin spektrumuna ve düzenledikleri bağışık yanıtın tipine göre TH0, TH1, TH2, TH17 ve Treg alt gruplarına ayrılabilirler. TH1 hücreleri, bölgesel, antikor ve hücresel enflamasyon ve DTH yanıtlarını düzenlerken, TH2 hücreleri antikor yapımını düzenler. TH17 hücreleri, nötrofil yanıtlarını aktive eder ve Treg hücreleri, T-hücre toleransını düzenler. **CD8 T hücreleri**, aynı zamanda sitokin salgılar, fakat asıl olarak virüsle enfekte hücreleri, yabancı doku nakillerini (kendinden alınmamış greftler) ve tümör hücrelerini, sitotoksik öldürücü T hücreleri olarak tanıma ve öldürme yetenekleri daha iyi bilinmektedir. CD8 T hücreleri, aynı zamanda bağışık yanıtın baskılanmasından sorumludur. T hücreleri, CD45RO eksprese eden **hafıza hücreleri** de oluştururlar. Son aşamasına kadar farklılaşmış efektör CD4 ve CD8 T hücreleri, sınıf II MHC antijeni eksprese ederler. Değişken sayıda bir grup T hücreleri, γδ **TCR** eksprese eder, fakat CD4 ve CD8 eksprese etmezler. Bu hücreler, genelde cilt ve mukozada bulunurlar ve doğal bağışıklık için önemlidirler. **NKT** hücreleri, NK hücreleri ile tipik özellikleri paylaşan T hücreleridir.

Büyük, granüler lenfosit NK hücreleri, virüsle enfekte ve tümör hücrelerine yönelik sitolitik fonksiyonları açısından CD8 T hücrelerine benzemektedir, fakat hedef hücreyi tanımlama mekanizmasıyla birbirlerinden ayrılırlar. NK hücreleri, aynı zamanda antikor-bağımlı öldürmede kullanılan Fc reseptörlere sahiptirler ve bu nedenle **antikor-bağımlı hücresel sitotoksisite (ADCC veya K) hücreleri** olarak da adlandırılırlar. Sitoplazmik granüller, öldürmeyi sağlayan sitolitik proteinleri içermektedir.

Sorular

Bir profesör giriş dersleri alan bir sınıfa ders veriyordu ve farklı bağışıklık hücrelerini şu takma isimlerle tanımladı. Bu takma isimlerin uygun olup olmadıklarını açıklayın.

1. Makrofaj: Pac-Man (normalde noktaları, fakat aktive olunca kötü adamları yiyen bir bilgisayar oyunu karakteri)
2. Lenf nodu: polis karakolu
3. CD4 T hücre: nöbetçi polis / sevk amiri
4. CD8 T hücre: devriye polisi
5. B hücresi: ürün tasarımı ve inşa şirketi
6. Plazma hücresi: fabrika
7. Mast hücresi: aktiflenebilir kimyasal savaş birimi
8. Nötrofil: çöp toplayıcı ve dezenfekte edici
9. Dendritik hücre: reklam panosu

Kaynakça

Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007.

DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2007.

Janeway CA, et al: Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 6th ed. New York, Current Biology and Garland, 2004.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: Kuby Immunology, 6th ed. New York, WH Freeman, 2007.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.

Rosenthal KS, Wilkinson JG: Flow cytometry and immunospeak. Infect Dis Clin Pract 15:183-191, 2007.

Rosenthal KS: Vaccines make good immune theater: Immunization as described in a three-act play. Infect Dis Clin Pract 14:35-45, 2006.

Rosenthal KS: Are microbial symptoms "self-inflicted"?: The consequences of immunopathology. Infect Dis Clin Pract 13:306-310, 2005.

Sompayrac L: How the Immune System Works, 2nd ed. Malden, Mass, Blackwell Scientific, 2003.

Trends in Immunology: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

10

Humoral İmmün Yanıt

Çeviren: Neriman Aydın

Humoral immün yanıtın primer moleküler bileşeni antikordur. B ve plazma hücreleri antijene karşı yanıtta antikor sentezler. Antikorlar bir enfeksiyöz etken ile tekrar karşılaşıldığında koruma sağlar, etkenin kana yayılmasını engeller ve enfeksiyöz etkenin eliminasyonunu kolaylaştırır. Bu işlevi başarmak için, antikor molekülleri muazzam sayıdaki enfeksiyöz etkenlerini ve vücudumuz için sorun olan molekülleri tanımak için inanılmaz büyük bir hafızaya sahip olmalıdır. Özellikle yabancı yapılarla etkileşime ek olarak, antikorlar antijenin temizlenmesi ve daha sonraki immün yanıtların aktivasyonunu desteklemek için konak sistem ve hücreleri (ör. kompleman, makrofajlar) ile iletişimde olmalıdır (Kutu 10-1). Antikor molekülleri ayrıca, hücre yüzey reseptörleri gibi hareket ederek uygun B hücrelerini uyararak büyümelerini ve antijenlere kaştı yanıtta daha fazla antikor oluşturmalarını sağlarlar.

İmmünojenler, Antijenler ve Epitoplar

Enfeksiyöz etkenle ilişkilendirilmiş hemen hemen tüm protein ve karbonhidratlar, bakteri, mantar, virus ya da parazit olmasına bakılmaksızın, insan için yabancı kabul edilirler ve immün yanıtı uyarma potansiyeline sahiptirler. İmmün sisteme yabancı bir protein ya da karbonhidrat, immün yanıtı başlatabiliyorsa **immünojen** olarak adlandırılır (Kutu 10-2). İmmünojenler birden fazla antijen içerebilirler (ör. bakteriler). **Antijen,** spesifik antikor veya T hücreleri tarafından tanınan bir moleküldür. **Epitop (antigenic determinant)** tek bir antikor molekülü veya T hücre reseptörü ile etkileşen asıl moleküler yapıdır. Bir protein içinde, bir epitop spesifik sekans **(linear epitope)** veya bir üç boyutlu yapıdan **(conformational epitope)** oluşabilir. Antijen ve immünojenlerin genellikle her biri farklı antikor molekülleri ile bağlanabilen çeşitli epitopları bulunmaktadır. Daha sonra bu bölümde açıklanacak **monoklonal antikor** bir tek epitopu tanımaktadır.

Bütün moleküller immünojen değildirler. Genel olarak proteinler en iyi immünojendirler, karbonhidratlar daha zayıf, lipitler ve nükleik asitler ise çok zayıf immünojendirler. **Haptenler (incomplete immunogens)** genellikle tek başlarına immünizasyon (immün yanıtı başlatmak) için çok küçüktürler, ancak antikorlarca tanınabilirler. Haptenler bir protein gibi bir **taşıyıcı moleküle** bağlanarak immunojenik yapılabilirler. Örneğin sığır serum albümini ile bağlanmış dinitrofenol, dinitrofenol hapteni için bir immünojendir.

Yapay immünizasyon sırasında (ör. aşılar) antijen karşı yanıtı artırmak için adjuvan kullanılır. **Adjuvanlar** genellikle antijenin doku içersisinde kalışını uzatır, immünojenin tanınması veya dendritik hücreler (DCs), makrofajlar ve lenfositlerin aktivasyonunu destekler. Bazı adjuvanlar doğal immünizasyonda bulunan uyarıcıları (ör. Toll-like reseptörlerin mikrobiyal ligandları) taklit eder.

Bazı moleküller bir bireyde immün yanıta neden olmaz. Fetusun büyümesi sırasında vücut immün sistemin matürasyonundan önce karşılaşabilinecek kendi antijenleri ve yabancı antijenlere karşı **merkezi immün toleransı** geliştirir. Sonraki hayatında, kontrolsüz veya otoimmün yanıtı önlemek için diğer proteinlere karşı **periferal tolerans** geliştirir. Örneğin yediğimiz besinlere karşı immün tolerans gösteririz; aksi taktirde yediğimiz biftek anti-kas yanıtının oluşmasına yol açardı.

Bir immünejenin başlatacağı immün yanıtın tipi onun moleküler yapısına bağlıdır. *Bakteriyel polisakkaritler (kapsül), peptidoglikan veya flajelline* karşı basit ancak hızlı antikor yanıtı oluşabilir. **T-independent antijenler** olarak adlandırılan bu moleküllerin büyük, tekrarlayan yapılar içermesi, T-hücrelerinin katılımı olmadan direk B hücrelerini antikor oluşturmak için uyarmaya yeterli kılmaktadır. Bu durumda, yanıt, **IgM** oluşmasıyla kısıtlıdır ve **anamnestik (booster) yanıtı** uyarmada yetersizdir. IgM yanıtından IgG, IgE veya IgA yanıtına geçiş B-hücrelerindeki büyük bir değişiklik sonucu oluşur ve hücrelerin diferansiyasyona denktir. Bu değişim için gerekli yardım T-

Kutu 10-1. Antikorların Antimikrobiyal Etkileri

Opsonikler: Fagositik hücreler tarafından sindirimi ve öldürmeyi desteklemek (IgG).
Toksin ve virus nötralizasyonu (bağlanmayı bloke etmek)
Bakterilerin aglutinasyonu: temizlemeye yardım etmek
Hareketli mikroorganizmaları hareketsiz hale getirmek
Mikrobiyal yüzeylerde antijen ile birleşmek ve kompleman sistemini aktive etmek, böylece inflamatuvar yanıtı uyarmak, yeni fagosit ve serum antikorlarının bölge içine girmesini sağlamak
Mikrobiyal yüzeylerde antijen ile birleşme, kompleman sisteminin aktivasyon ve C5b den C9'a membran hücum kompleksinin oluşması

Kutu 10-2. Tanımlar

Adjuvant: immünojene karşı immün yanıtı artıran madde
Antijen: immün yanıt tarafından tanınan madde
Taşıyıcı: yanıt oluşturmak için hapten tarafından değiştirilmiş protein
Epitop: immün yanıt tarafından tanınan moleküler yapı
Hapten: yanıt başlatamayan ancak antikor tarafından tanınabilen, tam olmayan immünojen
T-bağımlı antijen: antikor oluşumu için T ve B hücrelerine sunulması gereken antijen
T-bağımsız antijen: büyük, tekrarlayan yapıları bulunan antijen (ör. bakteriler, kirpik, lipopolisakkarid, polisakkarid)

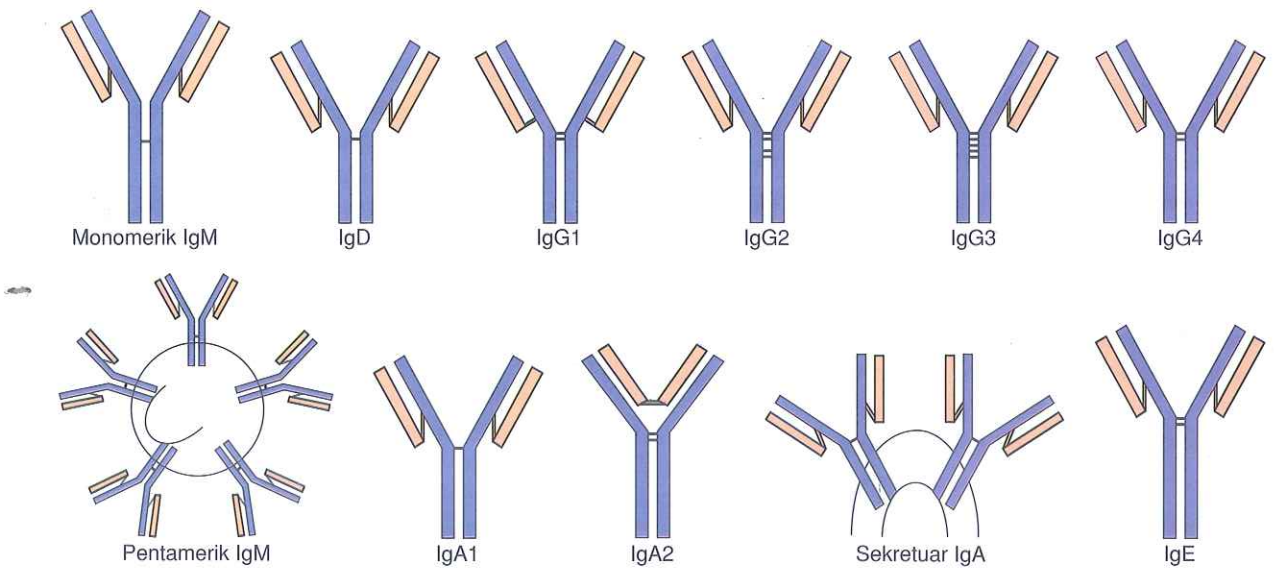
hücreleri ile etkileşim ve sitokinler tarafından sağlanır. Bu yüzden antijenin T ve B hücrelerinin her ikisince de tanınması ve onları uyarması gereklidir. **T-dependent antijenler** immünoglobulinlerin beş sınıfının tümünü uyaran ve anamnestik (sekonder-booster) yanıt oluşturabilen proteinlerdir.

Antijenin yapısına ek olarak miktarı, veriliş yolu ve antikorun tipi dahil olmak üzere diğer faktörler, oluşacak immün yanıtın tipini etkilemektedir. Örneğin nazal ve oral olarak uygulanarak mukozal membranlardan geçen aşılar sekretuar **IgA** (sIgA) üretimine yol açarken intramuskuler uygulamada bu üretim olmaz.

İmmünoglobulin Tipleri ve Yapıları

İmmunoglobulinler en az iki ağır ve iki hafif zincirinden oluşur ve dimerlerin dimeridirler. Ağır zincirlerinin yapılarına ve antijenik farklılıklarına bağlı olarak sınıflara ve altsınıflara ayrılırlar. IgG, IgM ve IgA major antikor formlarıdır, IgD ve IgE ise tüm immünglobulinlerin %1'den daha azını oluşturur. IgA ve IgG sınıfı immünglobulinler Fc parçasındaki farklılıklara göre alt sınıflara ayrılır. IgG'nin IgG1'den IgG4'e kadar dört alt sınıfı ve IgA'nın iki altsınıfı (IgA1 ve IgA2) vardır (Şekil 10-1).

Antikor molekülleri iki ana fonksiyonu olan iki major yapısal bölge ile Y şeklindedir (bakınız Şekil 10-1; Tablo 10-1). **Değişken bölge/antijen bağlanan kısım** antijen üzerindeki epitopu belirlemeli ve onunla spesifik ilişki kurabilmelidir. Doğadaki sonsuz sayıda farkı antijenleri tanımak için her bireyde farklı değişken bölgelere sahip çok sayıda farklı antikor molekülleri oluşturulur. **Fc bölümü** (Y antikorun kökü) antijenin temizlenmesi ve daha sonraki immün yanıtın oluşturması için konak sistem ve hücreleri ile ilişkiye girer. Fc bölümü, kompleman fiksasyonu ve makarofajlar, doğal öldürücü hücreler ve T hücrelerinin yüzey immünglobulin reseptör moleküllerine (**FcR**) bağlanmada



Şekil 10–1. İnsanlarda immünglobulin (Ig) sınıf ve alt sınıflarının karşılaştırmalı yapıları. IgA ve IgM, J zincirleri ile multimer olarak birlikte tutulur. IgA epitel hücrelerinden geçerken sekretuar parça kazanabilmektedir.

Tablo 10–1. İmmunoglobulinler

Ig	IgM	IgD	IgD	IgE	IgA
CD4 T-yardımcı altsınıf ilişkisi	T bağımsız ve TH1	—	TH1, TH2	TH2	TH2
Total Ig (%)	5-10	<1	85	<1	5-15
Moleküler ağırlık (kDa)	900	185	154	190	160 (+ dimer)
H-zincir sınıfı	μ	δ	γ	ε	α
Alt sınıf	—	—	γ-1, γ-2, γ-3, γ-4	—	α1, α-2
Serum yarılanma ömrü (gün)	5	2-3	23	2-3	6
Başlıca etki alanı	Serum	B hücreleri için reseptör	Serum ve doku	Mast hücreleri	Sekresyonlar
Başlıca biyoloji etkisi	Direnç: presipitin, primer yanıt	B-hücre aktivasyonu	Direnç: opsonin, sekonder yanıt	Anafilaksi	Direnç: mukozal membranın korunması
Kompleman birleşmesi	++++	–	+++	–	+
Makrofaj için opsonin, PNN			+		
Mukozal sekresyon		–	–	–	+
Plesentaya geçiş	–	–	+	–	–

PNN, polimorf hücreli nötrofil (lokosit); +/-, göreceli aktif.

sorumludur. IgG ve IgA'nın Fc bölümü, diğer proteinlerle sırasıyla plesenta ve mukozadan geçişi desteklemek için ilişkiye girer (Tablo 10-2). Ek olarak, farklı antikor tiplerinin her biri membran-zinciri parçası ile sentezlenerek onu bir hücre yüzey antijen reseptörü yapabilir.

IgG ve IgA prolince zengin esnek **menteşe bölgesi** içerir ve proteolitik enzimler tarafından parçalanmasına duyarlıdır. IGg'nin **papain** ile muamalesinde iki **Fab** ve bir **Fc** parçası oluşur (Şekil 10-2). Her Fab parçasının bir antijen bağlayan bölgesi vardır. Pepsin antikor molekülünü iki antijen bağlayan bölge içeren bir **F(ab')2** parçası ile bir **pFc'** parçasına ayırır.

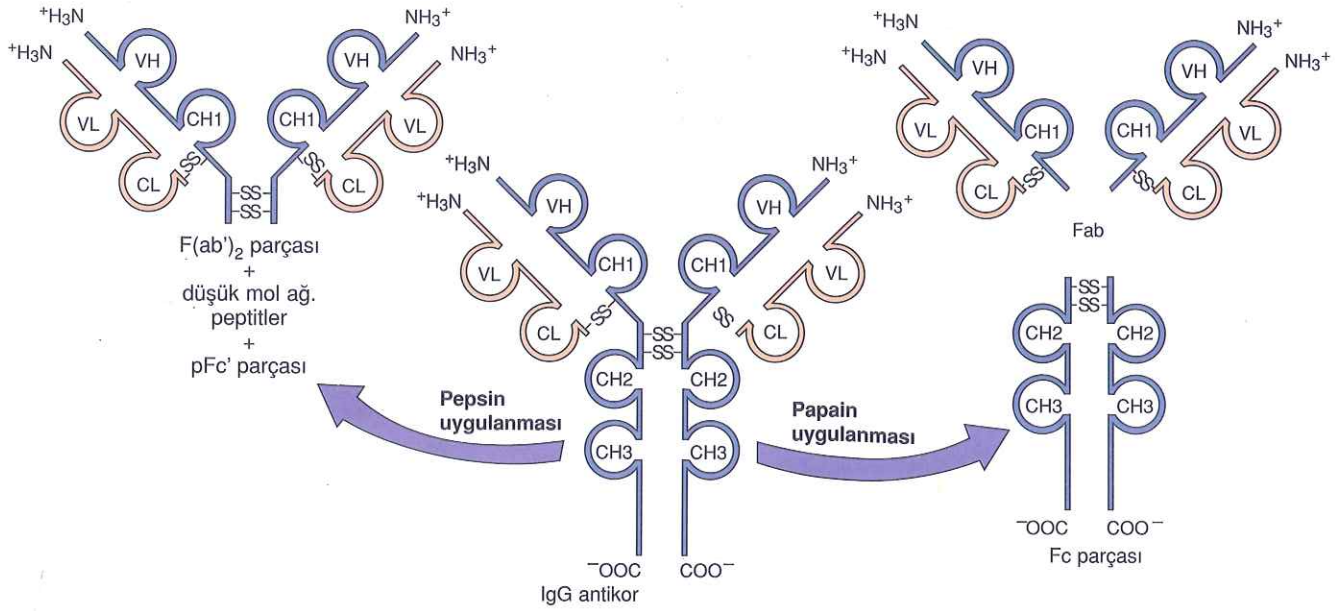
Molekülün farklı parçalarına karşı antikorlar kullanılarak immünglobulinlerin farklı tip ve bölümleri ayırt edilebilir. **İzotipler (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE)** molekülün Fc parçasına karşı antikorlarla tanımlanırlar (*iso*'nun tanımı tüm insanlarda aynıdır). **Allotipik** farklılıklar aynı izotipteki fakat kişiden kişiye değişen protein sekanslarına sahip antikor moleküllerinde oluşur (antijen-bağlayan bölgeye ek olarak). *(Her biri ["allo"] aynı IgG'yı içeremez.)* İdiyotip, değişken bölgedeki çok sayıda antijen bağlayan bölgeyi oluşturan protein sekanslarına karşılık gelir. *(Dünyada çok farklı idiotlar vardır.)*

Moleküler yapısına göre, her bir antikor molekülü ayrı genlerle kodlanan ağır ve hafif zincirlerden oluşmuştur. Temel immünglobulin **iki ağır (H)** ve **iki hafif** (L) zincirden oluşur. IgM ve IgA bu temel yapının multimerlerinden oluşur. İmmünglobulin yapısındaki ağır ve hafif zincirler **zincirlerarası disülfid bağları** ile birbirlerine bağlanmışlardır. Beş immünglobulinin tümünde iki tip hafif zincir- **κ ve λ**- bulunur, ancak bir molekülde sadece bir tipi bulunur. İnsandaki immunoglobulin moleküllerinin yaklaşık %60'ı κ hafif zincire, %40'ı ise λ hafif zincire sahiptir. Antikorun her izotipine bir olmak üzere **ağır zincirlerin beş tipi** vardır (**IgM, μ; IgG, γ; IgD, δ; IgA, α; ve IgE, ε**). Zincirler arasındaki disülfid

Tablo 10–2. Fc ile İmmün Komponentlerin Etkileşimi

İmmün komponent	Etkileşim	Fonksiyon
Fc reseptör	Makrofajlar	Opsonizasyon
	PNN'ler	Opsonizasyon
	T hücreleri	Aktivasyon
	NK hücreleri (antikora bağımlı hücresel sitotoksite	Öldürme
	IgE için Mast hücreleri	Allerjik reaksiyonlar, antiparazitik
Kompleman	Kompleman sistemi	Opsonizasyon, öldürme (özellikle bakteriler)

NK, doğal öldürücüler; PNN, polimorf süreli nötrofil



Şekil 10–2. İmmünglobulin G'nin (IgG) proteolitik parçalanması. Pepsin uygulanması bir dimerik $F(ab')_2$ parçası oluşturur. Papain uygulanması monovalan Fab parçaları ve bir Fc parçası oluşturur. $F(ab')_2$ ve Fab parçaları antijen bağlayabilirler ancak fonksiyonel Fc parçasına sahip değildirler. Ağır zincir *mavi*, hafif zincir *turuncu* olarak gösterilmiştir.

bağları her zincir içinde moleküler "domain'leri tanımlar. Hafif zincirde bir değişken ve bir sabit kangal bulunur. Ağır zincirde bir değişken ve üç (IgG, IgA) ya da dört (IgM, IgE) sabit kangal bulunur. Ağır ve hafif zincirdeki değişken kangallar antijen-bağlayan bölgeyi şekillendirmek için etkileşime girerler. Her zincirdeki sabit kangallar Fc bölümünü ve immunoglobulinler için moleküler yapıyı oluşturur, esas işlevi olarak da konak sistemleri ile antikor arasındaki etkileşimi sağlarlar. Farklı antikor moleküllerinin ağır zincirleri, antikorları B hücreleri için antijen-spesifik yüzey reseptörleri yapmak adına "membran-zinciri" bölgesi ile birlikte sentezlenebilmektedir.

İmmünglobulin D

IgD'ın moleküler kütlesi 185 kDa olup, IgD serum immunglobulinlerinin %1'den daha azını oluşturur. IgD primer olarak membran IgD olarak bulunur, B-hücre membranlarında IgM ile birlikte B hücrelerinin büyümesini aktive ederek antikor yanıtının başlamasına yardım etmek için erken bir antijen reseptörü gibi hizmet eder. Yalnız IgD ve IgM aynı hücre tarafından birlikte oluşturulan izotiptirler.

İmmünglobulin M

IgM antijene karşı oluşturulan ilk antikordur ve T-hücre bağımsız olarak oluşturulabilir. IgM erişkinlerde total immünglobulinlerin %5-10'nunu oluşturur ve yarılanma ömrü 5 gündür. Beş immünglobulin ünitesinin disülfid bağları ve **J zinciri** ile bağlanması ile oluşan bir **pentamerik moleküldür** ve toplam moleküler kütlesi 900 kDa dur. Teorik olarak, bu immüngrobulinin 10 antijen bağlayan bölgesi vardır. IgM, kompleman fiksasyonu yapan (bağlayan) en etkili immünglobulindir. Tek bir IgM pentameri, komplemanı klasik yolla aktive edebilir. Monomerik IgM, B-hücre yüzeylerinde IgD ile birlikte bulunur ve antijen reseptörü gibi işlev görür. IgM görece büyük olduğundan kanda kalır ve kandan dokuya geçişi yetersizdir. IgM özellikle patojenik mikroorganizmalarının dışındaki polisakkarid antijenlerine karşı immünitede önemlidir. Ayrıca fagositozu ve bakteriyolizisi komplemanı Fc parçası ile aktive ederek uyarır. IgM ayrıca romatoid faktörlerin (otoantikorlar) bir ana bileşenidir.

İmmünglobulin G

IgG erişkinlerde immünglobulinlerin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. Moleküler kütlesi 154 kDa dur, her biri 22.000 Da olan iki L zinciri ve her biri 55.000 Da olan iki H zincirden oluşur. Dört IgG altsınıfı (bakınız Şekil 10-1) yapı, konsantrasyon oranı ve işlevde farklılık gösterirler. IgG oluşumu T-hücre yardımını gerektirir. IgG, bir antikor molekül sınıfı olarak, beş immünglobulin sınıfından yarılanma ömrü (23 gün) en uzun olanıdır; plasentaya geçer ve **anamnestik** veya **"booster" yanıtta** temel antikordur. IgG antijene yüksek avidite (bağlanma kapasitesi) gösterir, komplemanı bağlar, kemotaksisi uyarır ve fagositozu kolaylaştırmak için opsonin olarak rol oynar.

İmmünglobulin A

IgA, serum immunglobulinlerinin %5-15'ini oluşturur ve yarılanma ömrü 6 gündür. 160 kDa'lık moleküler kütleye ve dört-zincir monomerik temel yapıya sahiptir. Bununla birlikte, J zinciri

ile bağlanan monomer, dimerler, primerler ve multimerler olarak oluşabilir (IgM'e benzer şekilde). Serum IgA'sına ek olarak, vücut sekresyonlarında bir **sekretuar IgA** görülür ve lokal immüniteyi sağlar. IgA oluşumu için özelleşmiş T-hücre yardımı ve mukozal uyarı gerekir. Kolera toksini ve atenüe *Salmonella* bakterileri gibi adjuvanlar IgA yanıtı oluşmasına yol açabilirler. IgA, hücre üzerinde taşınmak için epitel hücreleri üzerindeki birçoklu-**Ig reseptörlerine** bağlanırlar. Çoklu-Ig reseptörleri IgA'ya bağlı kalır ve daha sonra hücreden sekretuar IgA salgılanacağı zaman **sekretuvar parçaya** dönüşmek için ayrılır. Bir erişkin bir günde yaklaşık 2 gr IgA salgılar. Sekretuar IgA kolostrum, intestinal ve respiratuar sekresyonyonlar, tükrük, gözyaşı ve diğer sekresyonlarda görülürler. IgA yetmezliği olan bireylerde solunum yolu enfeksiyonlarının insidansı artar.

İmmünglobulin E

IgE, toplam immünglobulinlerin %1'den daha azını oluşturur ve yarılanma ömrü yaklaşık 2,5 gündür. IgE'lerin çoğu, üzerinde alerjenler ve parazit antijenleri için reseptör işlevi gördükleri **mast hücrelerinin** üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanır. Mast hücreleri üzerindeki IgE'lere yeterli antijen bağlandığında mast hücreleri histamin, prostoglandin, platelet-aktivasyon faktör ve sitokinleri salar. IgE parazitik enfeksiyonlara karşı korunmada önemlidir ve **anafilaktik aşırı duyarlılıktan** sorumludur (Tip 1) (hızlı alerjik reaksiyon).

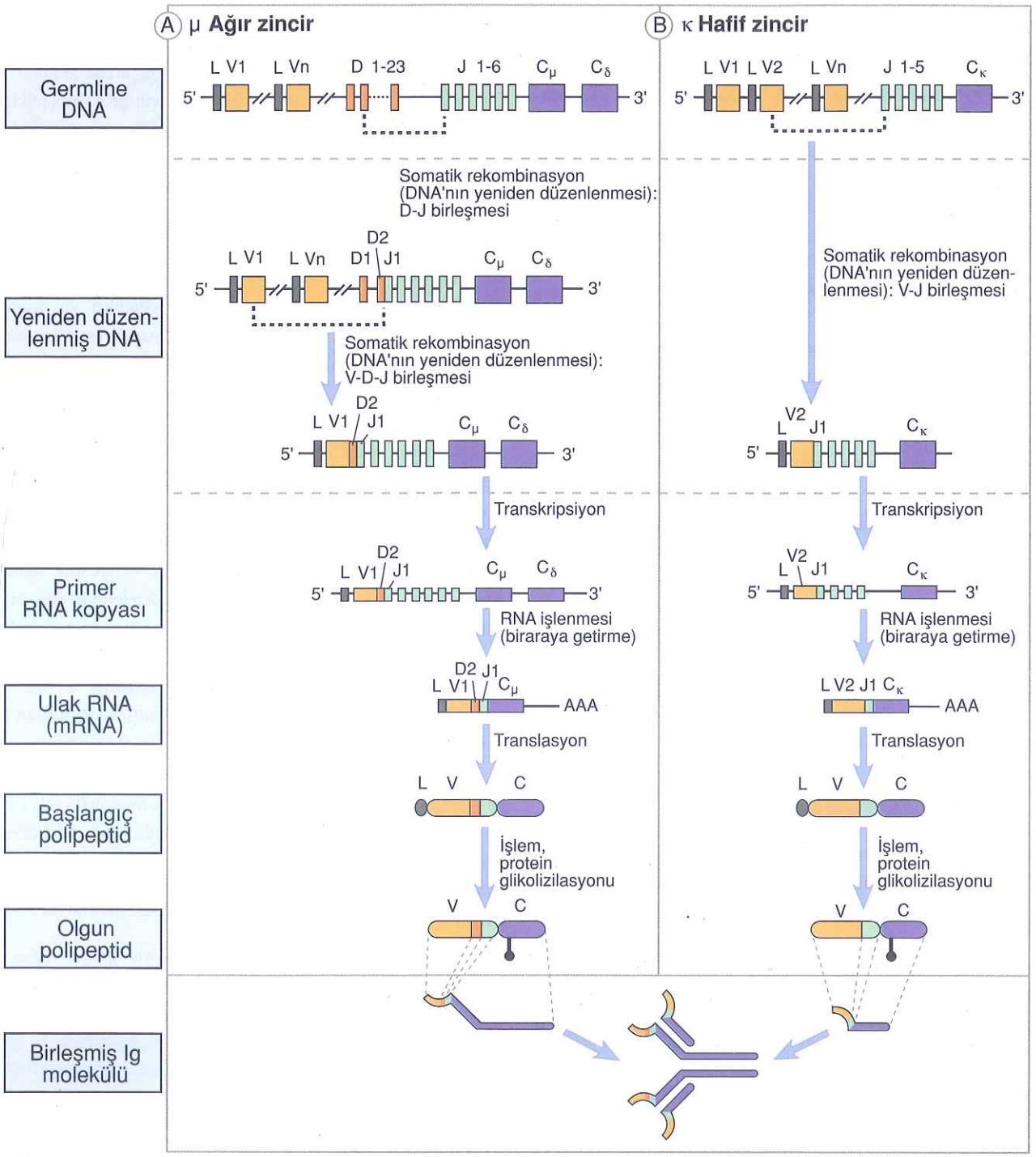
İmmünogenetik

Antikor yanıtı 10^8 kadar yapıyı tanıyabilir ancak yine de spesifik mücadeleye karşı spesifik bir yanıt geliştirebilir ve bu yanıta odaklanabilir. Antikor repertuarı ve farklı immünglobulin alt sınıflarının oluşma mekanizması B hücrelerinin gelişmesine (diferansiyasyon) eşlik eden rastlantısal genetik olaylara bağlıdır (Şekil 10-3).

İnsanların 2, 22, ve 14 kromozomlarında sırasıyla immünglobulin κ, λ ve H zinciri genleri bulunur. Bu genlerin "germline formları", immünglobulinlerin değişken bölgelerini oluşturmak için genetik olarak bir araya gelen hafif (**V ve J gen segmentleri**) ve ağır (**V, D ve J gen segmentleri**) zincirler için farklı ve ayrı genetik yapıtaşlarının dizilerinden oluşur. Bu değişken bölgeler daha sonra sabit-bölge C gen segmenti ile ilişkiye girer. κ hafif zinciri için 300 V gen segmenti, 5 J gen segmenti ve 1 C gen segmenti bulunur. λ segmentlerinin sayısı V ve J için daha kısıtlıdır. Ağır zincir için 300-1000 V geni, 12 D geni ve 6 (ağır-zincir) J geni varken sadece 9 C geni bulunur (her antikor sınıfı ve altsınıfı için 1 adet [μ; δ; γ_3, γ_1, γ_2, ve γ_4; ε; α_1 ve α_2]). Ek olarak "membran-zincir" peptidleri gen segmentleri, antikor molekülünün bir antijen-aktivasyon faktörü gibi B-hücre membranına girmesine izin vermek için ağır zincir genlerine bağlı olabilirler. Pre-B ve B hücrelerinde nihai antikor molekülünün oluşması için, immünglobulin genlerinin bir araya gelmesi ve fonksiyonel ulak RNA (mRNA) oluşması için deoksiribonükleik asid (DNA) seviyesinde genetik rekombinasyon ve ribonükleik asid (RNA) seviyesinde transkripsiyon sonrası işlem gerekir (bakınız şekil 10-3). V, D ve J segmentlerinin her biri sonraki **DNA dizilerinin "directional" rekombinasyon ve kaybını** destekleyen DNA dizileri ile çevrilidir. Rekombinasyon alanlarının her biri, dizilerin farklılığını arttıran ya da ilişkideki nükleotid sayısına bağlı olarak genleri bozabilen ve rastgele ilişkilenen nükleotidlerle birleştirilir. Rastgele seçilen hafif zincirlerin V ve J gen segmentlerinin ve ağır zincirlerin V, D ve J gen segmentlerinin yan yana dizilmesi immunoglobulin zincirlerinin değişken bölgesini oluşturur. Bu rekombinasyon reaksiyonları, uzun bir kumaş parçasından benzer motifleri eşleştirip dikmeye, daha sonra arta kalan kumaşın araya giren kıvrımlarını kesmeye benzer. İmmünglobulin geninin **somatik mutasyonu**, daha sonra, değişken kısımlar için çok büyük sayıdaki muhtemel kod dizilerini arttırmak ve spesifik immün tepkiyi ayarlamak için etkin, büyüyen B hücrelerinde oluşabilir. Bir ağır zincir geni oluşturmak için, değişken bölge dizileri (VDJ), μ; δ; γ_3, γ_1, γ_2, ve γ_4; ε; ya da C gen segmentlerinin α_1 ve α_2 dizilerine rekombinasyon yoluyla birleştirilir. Pre-B ve olgunlaşmamış B hücrelerinde, mRNA'lar üretilir ve bu mRNA'lar μ ve δ için olan C gen dizilerine bağlı değişken bölge gen segmentlerini içerir. mRNA'nın işlenmesi μ veya δ'yı bir intronmuş gibi nihai immunoglobulin oluşturmak için yok eder. Pre-B hücresi stoplazmik IgM'yi oluştururken B hücresi stoplazmik ve hücre yüzeyi IgM'sini ve hücre yüzeyi IgD'sini oluşturur. IgM ve IgD aynı hücre yüzeyinde sunulan tek izotip çiftidir.

Sınıf değiştirme (IgM'den IgG, IgE veya IgA'ya) olgun B hücrelerinde, TH1 veya TH2 CD4 yardımcı T hücreleri tarafından üretilen farklı sitokinlere yanıt olarak oluşur (bakınız Şekil 10-3). Değişim kısmı denilen DNA dizisi, δ dışındaki C gen segmentlerinden her birinden önce gelir. Uygun sitokin sinyalinden sonra μ dizisi önündeki değişim, γ_3, γ_1, γ_2, veya γ_4; ε veya α_1, α_2 dizileri önündeki değişimle rekombine olarak daha sonra yok olacak bir DNA döngüsü oluşturur. RNA transkriptinin işlenmesi immunoglobulin ağır zincir proteini için nihai mRNA'ya neden olur. Örneğin, C_μ, C_δ ve $C_{\gamma 3}$ gen segmentlerini içeren DNA eksizyonu değişken kısma, γ_1 C gen segmentini bağlamak IgG1 üretimine neden olur. **Sınıf değiştirme değişken kısmı değiştirmez.**

B hücrenin hafıza hücreleri ya da plazma hücrelerine farklılaşmasındaki son basamak antikor genini değiştirmez. Hafıza hücreleri uzun ömürlü, antijene duyarlı, CD45RO yüzey belirleyicilerini sunan B hücreleridir. Hafıza hücreleri daha sonra

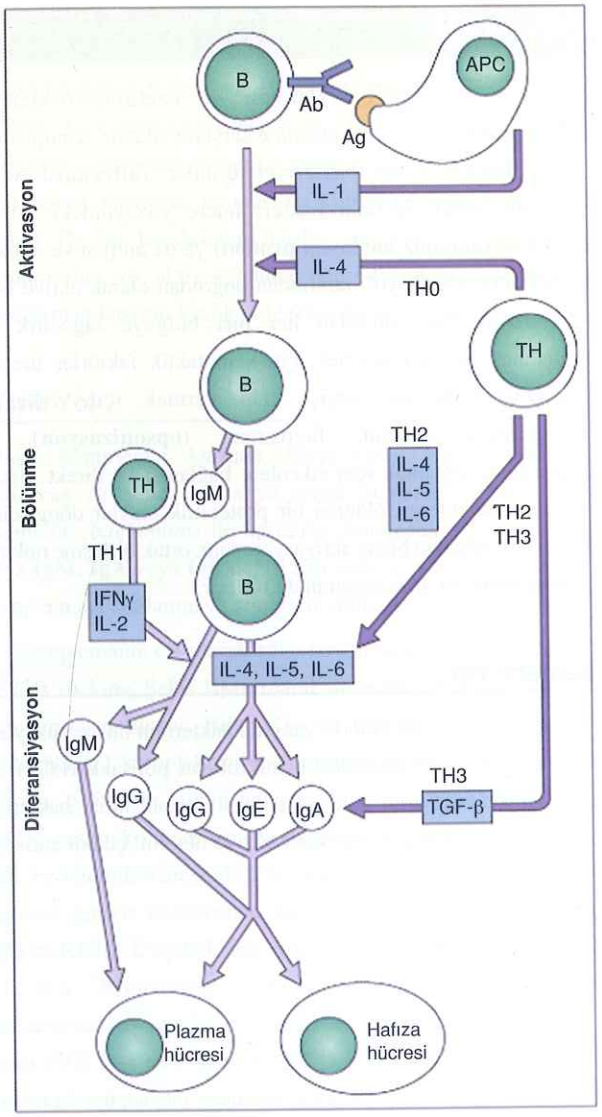


Şekil 10–3. T-hücrelerinin yardımı B hücrelerinin farklılaşmasını tetikler, genetik rekombinasyona ve Ig sınıf değişimine neden olur. Sabit bölge genlerinin önündeki değişim bölgeleri (immünglobulin (Ig)G altsınıfları dahil), daha önce oluşmuş VDJ bölgelerinin, farklı ağır-zincir sabit-bölge genlerine, genetik olarak μ ve δ ve diğer ilişkili genleri ortadan kaldırarak tutunmasına izin verir. Bu, aynı VDJ bölgesine (somatik mutasyon dışında) fakat farklı ağır zincir genlerine sahip olan bir immünglobulin geni oluşturur. Ulak RNA'nın (mRNA) eklenmesi, nihai IgM ve IgD mRNA oluşturur. (*Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Celluler Immunology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders,2007. den yeniden çizilmiştir*)

antijene yanıt olarak, bölünmek ve spesifik antikorunu üretmek için etkinleştirilebilinir. **Plazma hücreleri** oldukça farklılaşmış, küçük çekirdeklikli fakat endoplazmik retikulumla dolu büyük sitoplazmaya sahip B hücreleridir. Plazma hücreleri antikor fabrikalarıdır.

Antikor Yanıtı

IgM ve IgD immunglobulinlerinin başlangıç repertuarı daha önce açıklandığı gibi genetik olaylar tarafından pre-B hücrelerinde oluşturulur (Şekil 10-4). Hücre yüzey IgM ve IgD **oluşumu**, pre-



Şekil 10–4. B-hücre etkinleşmesi. IgM oluşumu, antijen bağlanması, hücre yüzey reseptörleri arasında çapraz bağlantı ve endotoksinin, sitokinlerin, komplemanın C3d ürünü ile aktive edilir. T hücrelerinin ve TH1, TH2 ve TH3 yanıtları ile ilişkili sitokinlerin bağlanması, B hücrelerinin farklı antikor izotipi oluşturmak için artmasını ve farklılaşmasını etkinleştirir. APC, antijen-sunan hücre; İFNγ, interferon γ; Ig, immünglobulin; IL, interlökin; TGF-β, "tranforming growth factor-β"

B hücrelerinin B hücrelerine diferansiyasyonuna eşlik eder. Bu hücre yüzeyindeki antikorlar, antijen reseptörleri gibi ilişkili sinyal transdüksiyon reseptörleri (Ig-α (CD79a) ve Ig-β (CD79b)) yoluyla B-hücre aktivasyonunu tetiklerler. Bir tirozin kinaz protein kaskadı, fosfolipaz-C ve kalsiyum akımı aktivasyon sinyali oluşması için transkripsiyonu ve hücre büyümesini aktive eder. CR2 (CD21) kompleman (C3d) reseptörü gibi diğer yüzey molekülleri aktivasyon sinyalini artırır. Bu sinyallerin kombinasyonu büyümeyi tetikler, antijene karşı antikor oluşturan hücre sayısını artırır. Bu şekilde, **klonal çoğalma** olarak tanımlanan bir süreçle, antijenlerin farklı epitoplarını en iyi tanıyan B hücrelerinin sayılarının artması için seçilir.

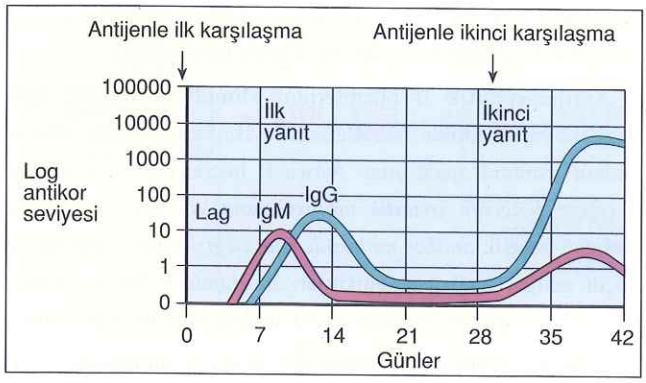
Antijen-spesifik B hücrelerinin **klonal çoğalması**, ilgili antikoru yapan antikor faktörlerinin sayısını artırır ve bu nedenle antikor yanıtının gücü artar. Ayrıca B hücrelerinin aktivasyonu *değişken bölgenin* ***somatik mutasyonuna*** yol açar ve spesifik antijene yönelik *antikor moleküllerinin değişkenliğini* arttırır. En güçlü antijen bağlayan antikorları oluşturan B hücre klonları öncelikle uyarılırlar. Bu daha iyi bir antikor yanıtına neden olur.

T-bağımsız antijenler yeterli sayıda yüzey antikoruna çapraz bağlanarak, antijen-spesifik B hücrelerinin büyümesini uyarırlar. Bunun aksine **T-bağımlı antijenlere** karşı antikor oluşumu, B hücreler ile yardımcı T hücrelerinin CD40 reseptör (B hücre yüzeyinde) ile CD40L (T hücre) ve sitokinlerin etkileşmesine ihtiyaç duyar. Yardımcı T hücrelerinde üretilen sitokinlerin farklı kombinasyonları sınıf değişimini uyarır. *TH1-yardımcı yanıtı (interferon-γ) Ig G'nin oluşumunu sağlar. TH2-yardımcı yanıtı (IL-4, IL-5, IL-6) IgG, IgE ve IgA oluşumuna neden olur. IgA oluşumuna özellikle IL-5 ve transforming growth factor-β (TGF-β) neden olur.* Hafıza hücreleri T-hücre yardımı ile oluşur. Nihai değişiklik, esas antikor üreticisi olan plasma hücrelerini oluşturur.

Bir immün yanıt sırasında, protein, enfektif etken veya yabancı maddelerin farklı epitoplarına karşı antikorlar yapılır. *Spesifik antikor pek çok B hücresi tarafından yapılan pek çok farklı immünglobulin molekülünün karışımıdır* (**poliklonal antikor**), her bir immünglobulin molekülü kendi tanıdığı epitoplarda ve ilişki gücünde farklılaşır. Farklı antikor molekülleri antijen üzerindeki farklı epitoplara karşı yapılır ve her biri aynı antijen için farklı güçte bağlanır (**afinite**, bir epitopa monovalan bağlanma; **avidite**, antikorun antijene multivalan bağlanması).

Monoklonal antikorlar, bir tek hücre klonu, myoloma (plazma hücrelerinin kanserleri) veya hibridomalar tarafından oluşturulan bire bir aynı antikorlardır. Hibridomalar klonlanmış, antikor oluşturan dalak hücreleri ile myeloma hücrelerinin füzyonundan elde edilmiş laboratuvar-kaynaklı hücrelerdir. Kohler ve Millstein 1975'te B-hücre hibridomalarından monoklonal antikor oluşturmak için bu yöntemi geliştirmiştir. Hibridoma ölümsüzdür ve tek bir antikor (monoklonal) oluşturur. Bu yöntem immünoloji çalışmalarında devrim yaratmıştır, çünkü bu yöntem tek başına antikor-oluşturan hücrelerin seçilmesine (klonlama) ve büyük miktarlarda antikor oluşturmak için hücresel üreticilere dönüşmesine izin verilmiştir. Monoklonal antikorlar tanısal reaktifler ve tedavi amacıyla ticari olarak üretilmektedir.

Primer antikor yanıtı ilk IgM oluşumu ile karakterizedir. Yanıtın olgunlaşmasıyla, IgG'nin konsantrasyonu hızla artar (Şekil 10-5). Yeni bir immünojenle karşılaştıktan sonra 3 gün ile 2 hafta arasında kanda IgM antikorları ortaya çıkar. İlk olarak oluşan



Şekil 10–5. İmmün yanıtın zaman ile ilişkisi. Birincil immün yanıt bir duraklama periyodundan sonra oluşur. İmmünglobulin (Ig) M yanıtı en erken yanıttır. İkincil immün yanıt (anamnestik yanıt) daha yüksek bir düzeye ulaşır, daha uzun sürer ve başlıca IgG'den oluşur.

antikorlar artakalan antijenler ile reaksiyona girer ve bu yüzden hızla temizlenir. Fakat ilk duraklama fazından sonra antikor titresi logaritmik olarak artar ve bir tepeye ulaşır.

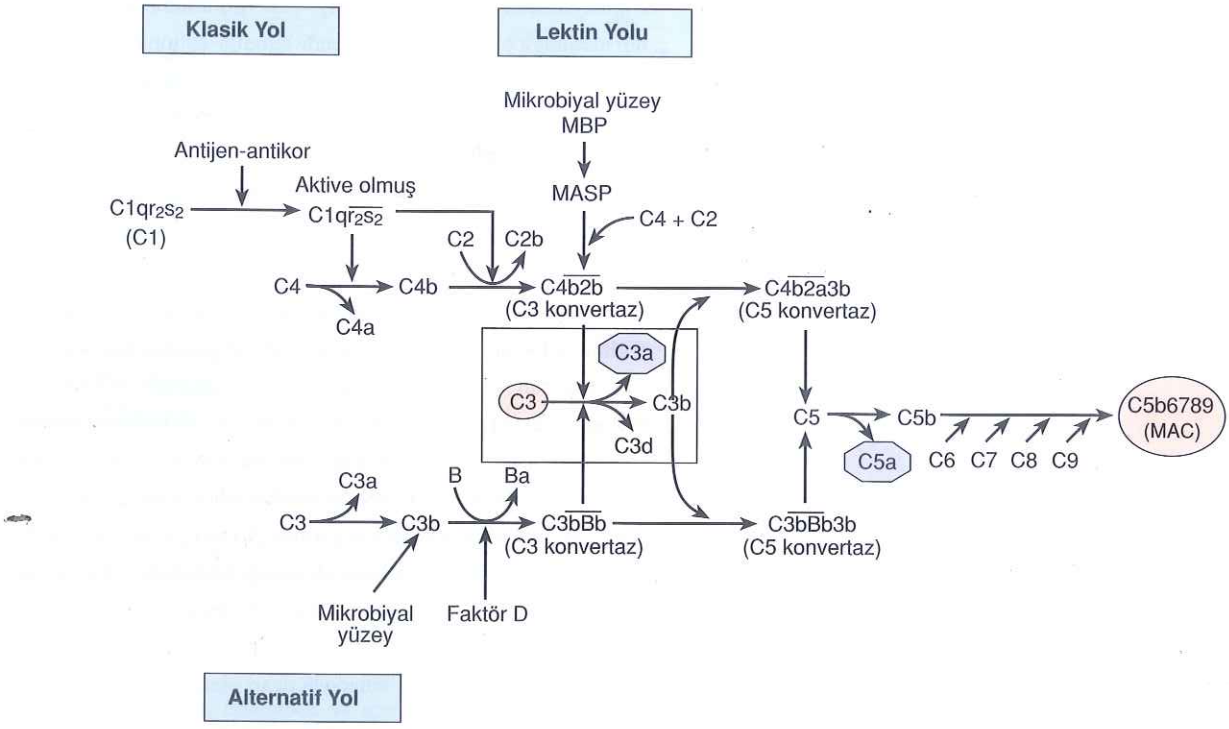
Bir immünojen ile tekrar karşılaşılması, **ikincil tepki**, artan antikor yanıtına neden olur (**anamnestik yanıt** olarak da adlandırılır). Antikorlar daha hızlı oluşur, daha uzun süre kalır ve daha yüksek titreye ulaşır. İkincil yanıttaki antikorlar esas olarak IgG sınıfındadırlar.

Kompleman

Kompleman sistemi bir alarmdır ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda enfeksiyon etkenine karşı bir silahtır. Kompleman sistemi, bakteriler ve bakteriyel ürünler (**alternatif veya properdin yolu**), lektinin bakteri hücre yüzeyindeki şekere bağlanması (**mannoz bağlayan protein**) ya da antijen ve antikor kompleksleri (**klasik yol**) tarafından doğrudan olarak aktive olur (Şekil 10-6). Bu yollardan her biri bölgeye fagositik ve inflamatuar hücreleri çekmek için kemotaktik faktörler üreten, enfeksiyon bölgesine geçişe izin vermek için vasküler permeabiliteyi arttıran, fagositozu (**opsonizasyon**) ve eliminasyonu sağlamak için etkenlere bağlanan ve direkt olarak enfeksiyon etkenlerini öldüren bir proteolitik olaylar döngüsünü başlatır. Kompleman bu üç aktivasyon yolu, ortak birleşme noktası **C3 bileşenlerinin** aktivasyonun da birleşir.

Alternatif Yol

Alternatif yol diğer faktörlerin yanında bakterinin hücre yüzeyleri veya bileşenleri (ör. endotoksin, mikrobiyal polisakkaridler) ile direk olarak aktive olur. Bu yol enfeksiyon oluşturan bakteriye karşı immün yanıt oluşmadan önce aktive olabilir, çünkü antikora



* Properdin ilk stabilize edilmiş.

Şekil 10–6. Komplemanın klasik, lektin ve alternatif yolları. Farklı aktivatörlere rağmen, bu yolların ana hedefi, kemoatraktan ve anafilotoksin (C3a, C5a) ile membranlara yapışan opsonini (C3b) sağlamak için C3 ve C5'i yıkmak ve hücreleri öldürecek membran hücum kompleksini başlatmaktır. MASP, MBP-ilişkili serin proteaz; MBP, mannoz-bağlayan protein. *(Rosenthal KS, Tan JS: Rapid Review Microbiology and Immunology. ST Louis, Mosby, 2002)*

bağımlı değildir ve erken kompleman bileşenleri (C1, C2 ve C4) içermez. Alternatif yolun ilk aktivasyonu, önce C3b'ye bağlanan *properdin faktör B* tarafından, sonra da kompleksteki *faktör B*'yi C3b'ye (*aktivasyon birimi*) bağlı kalan Bb aktif parçasına dönüşmesi için bölen *properdin faktör D* tarafından kolaylaştırılır. C3b hücre yüzeyine tutunur ve kompleks oluşumunu sağlar. İnaktif Ba bu komleksten ayrılır, pek çok C3 molekülünün bölünmesine ve aktivasyonuna (amplifikasyon) yol açar. Bu kompleman kaskadı klasik yoldakine benzer şekilde devam eder.

Klasik Yol

Klasik kompleman kaskadı, *hücre yüzey antijenlerine bağlı antikorun Fc parçasına veya eriyik antijenle oluşmuş immün komplekse bağlanması* ile başlatılır. Antikorun bağlanması (**IgG** veya **IgM**, **IgA** veya **IgE** değil) ağır zincirin yapısını değiştirir ve komplemana bağlanmaya izin verir (Bakınız Şekil 10-6).

Komplemanın *C1* olarak adlandırılan birinci bileşeni *C1q*, *C1r* ve *C1s* (bakınış Şekil 10-6) olarak adlandırılan üç ayrı proteinin birleşiminden oluşur. Birer C1q ve C1s molekülü ile iki C1r molekülü, C1 kompleksini veya **tanıma birimini** oluşturur. C1q, tanıma biriminin hücre yüzey antijeni-antikor kompleksine bağlanmasını kolaylaştırır. Kompleman kaskadının aktivasyonu için, Fc bölümleri arasında C1q'nün iki IgG molekülüyle bağlantı yapması gerekir. Buna karşın, hücre yüzeyine bağlı bir pentamerik IgM molekülü, C1q ile klasik yolu başlatmak için ilişkiye girebilir. C1q'nün bağlanması, C1r'nin (metinde *C1r** olarak bahsedilecektir) ve C1s'in (*C1s**) aktivasyonuna yol açar. C1s* sonra *C4*'ü C4a ve C4b'ye ve *C2*'yi C2a ve C2b'ye ayırır. Genel kanıya göre b parçası büyüktür ve bir şeye bağlıdır. Bir tek tanıma biriminin birçok C2 ve C4 molekülünü bölme yeteneği kompleman kaskadındaki çoğalma mekanizmasını temsil eder. *C4b ve C2b'nin birleşmesi* **C3 konvertaz** olarak bilinen **C4b2b**'yi oluşturur. Bu kompleks hücre membranına bağlanır ve *C3*'ü *C3a* ve *C3b* parçalarına ayırır. C3b proteini, C3b'yi hücre yüzeyine kovalent olarak bağlayacak veya hidrolize olacak tek bir tiyoester bağı içerir. C3 konvertaz pek çok C3 molekülünü bölerek cevabı güçlendirir. C3b'nin hücre membranına bağlı C4b2a ile etkileşimi **C4b3b2b'yi** oluşturur ve bu **C5 konvertaz** olarak adlandırılır. Bu aktivasyon birimi *C5*'i *C5a* ve *C5b* parçalarına böler ve bir başka çoğalma basamağını temsil eder.

Lektin Yolu

Lektin yolu, aynı zamanda bakteriyel ve fungal defans mekanizmasıdır. **Mannoz-bağlayan protein** (daha önce *RaRF* olarak bilinen) bakteri, mantar ve diğer hücre yüzeylerindeki redüklenmemiş mannoz, fukoz ve glukozamine bağlanan büyük bir serum proteinidir. Mannoz-bağlayan protein C1q parçasına benzer ve onun yerini alır, bakteri yüzeyine bağlanması ise mannoz-bağlayan proteinle-ilişkili serin proteazın bölünmesini aktive eder. Mannoz-bağlayan proteinle ilişkili serin proteaz, C4 ve C2 bileşenlerini kompleman kaskadının bağlantı noktası olan C3 konvertazı oluşturmak için ayırır.

Kompleman Bileşenlerinin Biyolojik Aktiviteleri

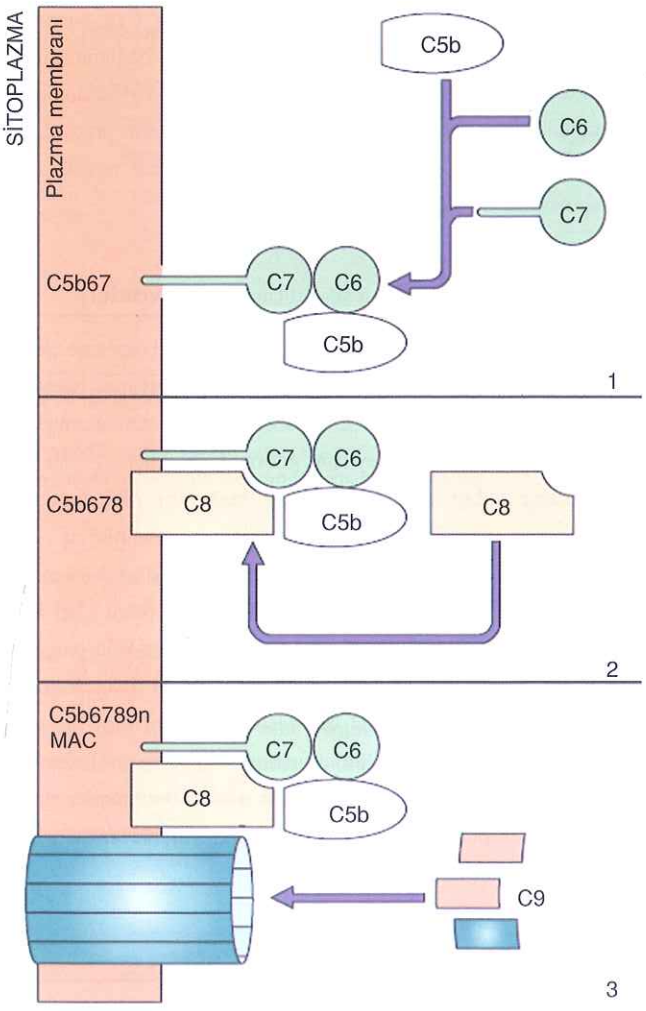
C3 ve C5 bileşenlerinin bölünmesi, enfeksiyon bölgesine geçişi artırma ve protektif inflamatuvar reaksiyonları uyaran hücreleri bölgeye çekme yoluyla enfeksiyon etkenlerinin temizlenmesini artıran önemli faktörler meydana getirir. **C3b,** hücreyi C3b için reseptörlere sahip olan nötrofil ve makrofaj gibi fagositik reseptörlere daha çekici yapmak için hücre membranlarına direk olarak bağlanarak bakterilerin temizlenmesine destek olan bir **opsonin**dir. C3b daha sonra bir B lenfosit aktivatörü olan **C3d** oluşturmak için bölünebilir. Komplemanın **C3a** ve **C5a** parçaları güçlü bir **anafilatoksin** gibi davranarak mast hücrelerinden *vasküler permeabilite ve düz kas kasılmalarını artıran* histamin salınımını uyarır. **C3a** ve **C5a** ayrıca nötrofil ve makrofajlar için atraktif (**kemotaktik faktör**) gibi hareket eder. Bu hücreler ayrıca C3b için reseptörler oluşturur, fagostiktirler ve inflamatuar reaksiyona yol açarlar.

Membran Hücum Kompleksi

Klasik yolun son basamağı, bu **litik birim** olarak da adlandırılan membran hücum kompleksini oluşturmayı içerir (Şekil 10-7). Nihai beş kompleman proteini (C5'den C9'a) hedef hücre membranı üzerinde hasar oluşturmak için membran hücum kompleksine katılır. Membran hücum kompleksinin oluşması, C5'in C5a ve C5b' parçalarına bölünmesi ile başlar. Bir (C5b, 6, 7, $8)_1(C9)_n$ kompleks membran içinde delik oluşturur, ve hücrelerin hipotonik lizisine yol açar. C9 bileşeni sitolitik T hücreler ve doğal öldürücü hücreler tarafından oluşturulan perforine benzerdir.

Kompleman Aktivasyonunun Düzenlenmesi

İnsanlar uygun olmayan kompleman aktivasyonuna karşı korunmak için C3 konvertazın oluşumunu önleyen çeşitli mekanizmalara sahiptir. Bunlar C1 inhibitör, C4 bağlayan protein, faktör H, faktör I ve hücre yüzey proteinleridir (membran kofaktör proteinleri ve "decay-accelerating" faktörlerdir (DAF)). Ek olarak, CD59 (protein) membran hücum kompleksinin oluşumunu önler. enfeksiyon etkenlerinin çoğunda bu koruyucu mekanizmalar yoktur ve bu etkenler komplemana karşı duyarlı kalırlar. Bu koruyucu sistemlerde genetik bir yetmezlik hastalığa yol açabilir.



Şekil 10–7. Komplemanın hücreyi eritmesi. C5'in etkinleşmesi petrol kuyusu benzeri membran hücum kompleksinin moleküler yapımını başlatır.

Sorular

Aşağıdaki ifadelerdeki yanlışlar ve yanlışların nedenleri nelerdir?

1. Laboratuvar bir bebekte maternal IgM antikorlarını araştırdı.
2. Bir araştırıcı, sınıf II büyük doku uygunluğu kompleksi moleküllerinin antijen-sunan hücrelerin yüzeyindeki yerini belirlemek için floresan işaretli F(ab')2 parçalarını çapraz-bağlanma (iki molekülün birbirine bağlanması) olmadan kullanmayı denedi.
3. Bir hastaya, kendisinden ilk ziyarette (semptomlarının 2 günü içinde) alınan serumunda anti-influenza IgG varlığına dayanılarak, influenza A'nın spesifik bir tipi (A/Bangkok/1/79/H3N2) ile enfekte tanısı konuldu.
4. Bir hastanın, B-hücrelerinin sınıf değişimini sağlama yeteneğini önlediği için T-hücre yetmezliği dolayısıyla kompleman sistemini kullanamayacağı kabul edildi.
5. Dördüncü soruda bahsi geçen hastanın B hücrelerinden alınan immunoglobulin genlerinin analizinin rekombine VDJ değişken-bölge gen sekanslarını içermediği belirlendi.
6. Bir hastada IgG ve IgM serum seviyeleri uygun olmasına rağmen IgE ve IgD tespit edilemiyorsa bir B-hücre yetmezliği olduğu kabul edilir.

Kaynakça

Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2007.

DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease. Sunderland, Mass, Sinauer, 2007.

Janeway CA, et al: Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 6th ed. New York, Current Biology and Garland, 2004.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: Kuby Immunology, 6th ed. New York, WH Freeman, 2007.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005.

Sompayrac L: How the Immune System Works, 2nd ed. Malden, Mass, Blackwell Scientific, 2003.

Trends in Immunology: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

11

Hücresel İmmün Yanıt

Çeviren: A. Dürdal Us

İmmün yanıt, antijenik uyarım ile başlayan ve birçok perdeden oluşan bir oyun olarak kabul edilebilir. Bu oyunun aktörleri arasında; nötrofiller, monosit/makrofajlar, olgunlaşmamış dendritik ve dendritik hücre (DH)'ler ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi doğal yanıtın hücreleri, T ve B lenfositleri gibi antijene özgül (kazanılmış) yanıtın hücreleri ve diğer hücreler yer alır. Bu hücreler, immün yanıttaki rollerini belirleyen yüzey yapıları, diğer bir deyişle kostümleri ile tanımlanırlar. İlk perde enfeksiyon bölgesinde doğal yanıt ile başlar. Nötrofiller ve aktive makrofajlar, bakteriler ve enfeksiyon üzerine doğrudan etki eder. NK hücreleri, virusla enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini öldürerek enfeksiyona karşı erken yanıtta rol alırlar. NK hücreleri ayrıca, antikorlarla kaplanmış hücreleri öldürmek (antikora bağımlı hücresel sitotoksisite; ADCC) için ikinci perdede de sahneye çıkarlar. Olgunlaşmamış dendritik hücreler, doğal ve kazanılmış yanıtlar arasında köprü görevi yapar. Bu hücreler, öncelikle ürettikleri sitokinlerle aktivite kazanır ve sonra fagositoz veya pinositozla aldıkları kargoları (antijenleri) lenf noduna taşıyarak immün yanıtın başlatılmasında ilk antijen sunan hücre (ASH) olarak rol oynarlar. Lenf düğümlerinde geçen ikinci perdede, olgunlaşmış DH'lerin antijeni T lenfositlerine sunmasıyla antijene özgül yanıt ortaya çıkar. Bu öykünün gidişi DH'ler ile T hücreleri arasındaki sitokin diyaloğuna bağlı olup, ya lokal bölgede inflamatuar yanıtların artırılması (TH1) ya da sistemik, hümoral yanıtların (TH2) başlaması yönünde gelişir. T hücreleri salgıladıkları sitokinlerle immün ve inflamatuar yanıtları aktive ve kontrol ederek bu oyunda başrolü oynamaktadırlar. Üçüncü perdede, sahnedeki T ve B lenfositlerinin oluşturduğu antijene özgül hücresel ve hümoral immün yanıtlar genişler ve efektör ve plazma hücrelerine farklılaşma ile son bulur. Makrofaj ve B hücreleri, ASH olarak yanıtın artmasında rol oynarlar. T ve B hücre gruplarından bazı oyuncular, bellek hücresi haline geçerek aynı oyunu ileriki bir zamanda daha hızlı ve daha etkili oynayabilme yeteneği kazanırlar. Bu bölümde hücresel aktörler, onların kostümleri, sitokin diyalogları ve immün yanıt oyunundaki rolleri anlatılacaktır.

Olgunlaşmamış Dendritik ve Dendritik Hücreler

Doğal ve özgül immün yanıtlar arasında köprü oluşturan dendritik hücreler ve onların ürettiği sitokinler, T hücre yanıtının tabiatını belirlemektedir. **Olgunlaşmamış dendritik hücre (DH)**'ler, sitokine bağımlı erken uyarı sistemini harekete geçirdikten sonra antijene özgül T hücre yanıtını başlatabilen yegane antijen sunan hücre olan **dendritik hücre** (DH)'lere olgunlaşırlar (Kutu 11–1). Ahtapota benzeyen kolları (dendritler) ve antijeni yakalayan yapışkan yüzeyleri olan DH'lerin, sitokin üretme ve T ve B lenfositlerine antijen sunma görevleri vardır.

Kan dolaşımındaki miyeloid (monositler dahil) veya lenfoid orijinli öncül DH'ler, dokularda olgunlaşmamış DH'lere farklılaşırlar. Dokularda ve kanda bulunan özelleşmiş olgunlaşmamış DH'ler arasında; (1) derideki **Langerhans hücreleri**, (2) **dermal interstisyel hücreler**, (3) lenf nodu ve dalaktaki **interdijital hücreler** ve (4) **splenik marjinal DH**'ler sayılabilir. DH'ler ayrıca **karaciğer, timus, lenf düğümlerindeki germinal merkezler** ve **kan**da da bulunurlar. Bu hücreler antijenleri T lenfositlerine MHC (Major Histocompatibility Complex) I ve MHC II molekülleri ile sunarlar. Lenf düğümlerinde ve dalakta bulunan **foliküler dendritik hücre** (FDH)'ler ise farklıdır. FDH'lerde MHC II molekülü bulunmaz, ancak yapışkan hücre yüzeyleri ile yakalayarak lektinler ve diğer moleküllerle B hücrelerine sunarlar.

Olgunlaşmamış DH'ler mikropların varlığını algılayarak aktivasyon sinyallerinin özelliğine göre immün yanıtın TH1 veya TH2 yönünde gelişmesini belirleyen sitokinler salgılarlar. Bu hücreler birçok reseptörün yanı sıra, **Toll benzeri reseptör (TLR)** ailesinden çeşitli protein kombinasyonlarını da eksprese etmektedir. TLR'ler, hücre yüzeyinde ve içinde yer alan 10 farklı protein içermektedir. TLR'in mikrobiyal enfeksiyon varlığını algılaması, **patojenle ilişkili moleküler kalıplar** (pathogen-associated molecular patterns; **PAMP**) ile bağlanmaları sonucu olur. PAMP, bakteri, mantar ve virüslerin yüzey moleküllerinde

Kutu 11-1. Dendritik Hücreler

Myeloid ve lenfoid
Morfoloji: Sarılıcı uzantıları olan ahtapot benzeri hücreler
Aktiviteler:
Olgunlaşmamış DH:
Kan ve dokuda
Fagositoz ve TH1 veya TH2 yanıtlarına yönlendiren sitokin üretimi
Olgun DH:
Lenfoid dokularda (MHC II ve B7-1 ve B7-2 molekülleri taşır)
Lenf düğümü T-hücre bölgesinde (T-hücre yanıtının başlaması için antijen işlenmesi ve sunumu)
MHC I peptidi: CD8 T hücreleri
CD1 glikolipidleri: CD8 T hücreleri
MHC II peptidi: CD4 T hücreleri
Naif T hücrelerinin aktivasyonu ve özgül sitokinlerle yanıtın belirlenmesi
Foliküler DH:
Lenfoid dokularda B-hücre bölgelerinde (Fc ve CR1, CR2 ve CR3 kompleman reseptörleri taşır; MHC II eksik)
Yüzeyine yapışmış antijenleri B hücrelerinin membranlarına sunar

bulunan karakteristik yapılar olabileceği gibi mikroorganizmaların DNA ve RNA molekülleri de olabilir (Tablo 11-1). Bu özel mikrobiyal kalıplar arasında, lipopolisakkarit (LPS)'lerin endotoksin komponenti ve teikoik asit içinde bulunan yapılar, fungal glikanlar, genelde bakterilerde bulunan DNA'nın metillenmemiş sitozin-guanozin üniteleri (CpG ODN), bazı virüslerin replikasyonu sırasında oluşan çift iplikli RNA ve diğer moleküller sayılabilir. TLR'lerin aktivasyonu, protein kinaz yolaklarını ve diğer yolakları tetikleyerek hücrenin aktivasyonuna ve özgül sitokin üretimine yol açar. Bakteriyel peptidoglikanın sitoplazmik algaçları NOD1, NOD2 ve kriyopirin moleküllerini içermektedir.

Olgunlaşmamış DH'ler, gerek normal dokularda gerekse enfeksiyon veya tümör bölgesinde apoptotik hücreler, mikrobiyal atıklar ve proteinler gibi antijenik materyali makropinositoz, pinositoz veya fagositoz ile sürekli olarak toplamaktadırlar. Ancak olgunlaşmamış DH'lerin rolleri, TLR uyarımı ile aktive olmaları ve DH'lere olgunlaşmaları ile değişir. DH'ler fagositoz yeteneğini kaybederler ve böylece lenf düğümüne giderlerken kazandıkları mikrobiyal antijenlerin dışında başka maddeleri toplamaları önlenmiş olur. Olgunlaşmamış DH'ler "istiridye"lere benzetilebilir; çevrelerini sürekli tarayarak hücresel ve mikrobiyal atıkları filtrelerinden geçirir, TLR sinyalini tetikleyen bir mikrop varlığında ise lokal sitokin alarmı vererek kendilerini kapatır ve gerekli uyarımı yapmak üzere lenf düğümüne hareket ederler. Olgunlaşmış DH, lenf düğümlerinde T lenfosit bölgesine gider ve antijen sunumu için yüzey moleküllerini yeniden düzenler (MHC sınıf II ve B7-1 ve B7-2 [ko-stimülatör] molekülleri). Mikropla aktive olmuş olgun DH'ler, IL-12 gibi sitokinler salgılar ve lokal konak savunmasını (TH1 yanıtı) kuvvetlendiren yanıtları aktive ederler. DH'ler antijenik materyali MHC sınıf I ve CD1 molekülleri ile CD8 T ve NKT hücrelerine; MHC sınıf II molekülleri ile de CD4 T lenfositlerine sunarlar. DH'ler antijen sunmada çok etkilidirler; farelere verilen letal bakterilere karşı koruyucu immüniteyi başlatmak için antijenle yüklenmiş 10 adet hücre yeterlidir.

Monosit-Makrofaj Serisi Hücreleri

Monositler, polimorfonükleer granülositlerle aynı seriden gelişen miyeloid hücrelerdir. Monositler, fonksiyonları ve doku yerleşimleri farklı olan **makrofajlara**, bu serinin diğer hücrelerine ve dendritik hücrelere olgunlaşırlar. Monosit/makrofajların yüzey belirleyicileri hücrenin fonksiyonunu yansıtmaktadır. Bu hücreler aşağıdaki proteinleri eksprese ederler:

1. **Opsoninler için reseptörler** (örn. İmmünoglobulin Fc reseptörleri [Fc-γ RI, Fc-γ RII, Fc-γ RIII] ve kompleman reseptörleri [CR1, CR3])
2. **Lektinler** (mannosil-fukosil reseptörleri gibi özgül şeker bağlayan proteinler)
3. **Toll benzeri reseptörler** (Patojenle ilişkili moleküler kalıpları [PAMP] tanıyan ve hücre aktivasyonu için sinyal oluşturan reseptörler)
4. **LPS bağlayan protein için reseptör (CD14)** (Bakterilerin alımını artıran ve aktivasyonu uyaran reseptör)
5. **Adezyon molekülleri** (LFA-1 [leukocyte function-associated antigen-1] gibi hücre-hücre ilişkisini uyaran moleküller)
6. **MHC sınıf II proteinleri** ve **B7 ve CD40 ko-reseptörleri** (T hücrelerine antijen sunumunu sağlayan moleküller ve aktivasyon için ko-reseptörler)

Mikroorganizmaların monosit ve makrofajlar tarafından fagositozu, inflamatuar reaksiyonları başlatan interlökin (IL)-1, IL–12 ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinlerin salgılanmasını tetikler. NK veya T hücreleri tarafından üretilen interferon-gama (IFN-γ), makrofajların öldürme mekanizmalarını aktive eder (aktive/"kızgın" makrofajlar) ve CD4 TH1 yanıtını artıran daha fazla IL–12 salgılanmasına yol açar. Makrofajların antijenik peptidleri MHC II molekülleriyle sunması ve CD40 molekülleriyle CD4 TH1 hücre yüzeyindeki CD40L'ye bağlanması, TH1 hücrelerinden IFN-γ üretimini artırarak makrofaj aktivasyonunun devam etmesini sağlar. **Aktive makrofajlar**, salgıladıkları çeşitli kemokinler ile nötrofiller, olgunlaşmamış DH'ler, NK hücreleri ve aktive T hücrelerinin bölgeye çekilmesini sağlayarak lokal inflamatuar reaksiyonları güçlendirirler. Makrofajların aktivasyonu onların fagosite edilmiş mikroplar, virüsle enfekte hücreler ve tümör hücreleri üzerinde daha fazla öldürücü etki göstermesine yol açar. IL–4 ve IL–13 ile aktive olan makrofajlar ise, TH2 hücrelerinin antiparazitik yanıtını desteklerler. İyileşmemiş mikobakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi makrofajların T hücreleri tarafından sürekli olarak stimüle edilmesi, onların füzyona uğrayarak **çok çekirdekli dev hücrelere**

Tablo 11–1. Patojen Kalıp Reseptörleri

Toll Benzeri Reseptör*	Hücre Tipleri†	Mikrobiyal Aktivatörler	Ligand
TLR 1	MDTBcG	Bakteriler, mikobakteriler *Neisseria meningitidis*	Lipopeptidler Çözünür faktörler
TLR 2	MDG	Bakteriler Mantarlar Hücreler	LPS, LTA, PGN, vb. Zimosan Nekrotik hücreler
TLR 3	MDT	Virüsler	Çift iplikli RNA
TLR 4	MDTGBc	Bakteriler Virüsler	LPS, LTA RSV, HCV glikoproteinleri
TLR 5	MDG	Bakteriler	Flajellin
TLR 6	MDBc	Bakteriler Mantarlar	LTA, lipopeptidler, zimosan
TLR 7	MDBc	Virüsler	Tek iplikli RNA İmidazokinolinler
TLR 8	MD	Virüsler	Tek iplikli RNA İmidazokinolinler
TLR 9	MDBc	Bakteriler Virüsler	Metillenmemiş DNA (CpG)
NOD1	MD	Bakteriler	Peptidoglikan
NOD2	MD	Bakteriler	Peptidoglikan
Cryopirin	MD	Bakteriler	Peptidoglikan

Aktivatörler: CMV: Sitomegalovirus; dsRNA: Çift iplikli RNA; Gram +/- : Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler; HCV: Hepatit C virusu; LPS; Lipopolisakkarit; LTA: Lipoteikoik asit; PGN: Peptidoglikan; RSV: Solunum sinsityal virusu; NOD: Nükleotid bağlayan oligomerizasyon kangalı

** Toll benzeri reseptörler ile ilgili bilgi: Takeda A, Kaisho T, Akira S. Annu Rev Immunol 21: 335-76, 2003; Akira S, Takeda K. Nat Rev Immunol 4: 499-511, 2003.*

† Hücre tipleri: Bc: B hücresi; D: Dendritik hücre; G: Granülosit; M: Makrofaj; T: T hücresi.

ve **epitelioid hücreler** denilen büyük makrofajlara dönüşmesine neden olur ki, enfeksiyonu çevreleyen bu hücreler **granüloma** oluşumuna yol açmaktadır.

Doğal Öldürücü (NK) Hücreler

Doğal immün sistemin önemli bir parçası olan NK hücreleri, viral enfeksiyonlara karşı erken hücresel yanıttan, antitümör aktiviteden ve bakteri enfeksiyonlarına karşı inflamatuar reaksiyonların artırılmasından sorumludurlar. Ayrıca NK hücreleri **ADCC** (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity; antikora bağımlı hücresel sitotoksisite) olayı ile antikorlarla kaplı hücrelere bağlanma ve onları öldürme yeteneğine de sahiptirler.

Büyük granüler lenfositler (large granular lymphocytes; LGL) olan NK hücreleri, hedef hücrenin tanınması dışında T hücreleri ile birçok ortak özellik taşırlar. NK hücre stimülasyonu; (1) IFN-α ve IFN-β (viral ve diğer enfeksiyonlara karşı erken yanıtta üretilirler), (2) TNF-α, (3) IL–12, IL–15 ve IL–18 (öncül DH'ler ve aktive makrofajlar tarafından üretilirler), ve (4) IL–2 (CD4 TH1 hücreleri tarafından üretilir) ile olur. NK hücreleri, T lenfositlerinde bulunan birçok yüzey belirleyicisi (örn. CD2, CD7, IL–2 reseptörü [IL-2R]) ve **FasL** (Fas ligand) yanı sıra ayrıca **IgG için Fc reseptörü (CD16)**, ADCC için kompleman reseptörleri ve NK hücresine özgül inhibitör ve aktivatör reseptörleri (NK immünoglobulin-benzeri reseptörler [KIR] dahil) eksprese ederler. Aktive NK hücreleri, IFN-γ, IL–1 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretirler. Bu sitokinler, öncül DH'ler ve aktive makrofajların IL–12 üretmesini sağlayarak ilk gelişen lokal koruyucu yanıtları (TH1) desteklerler. NK hücresinin granüllerinde, CD8 sitotoksik T lenfositi (CTL)'nde bulunan granül içeriğine benzer olarak, por oluşturan bir protein olan **perforin** ve **granzimler** (esterazlar) bulunur. Bu moleküller hedef hücrenin ölümüne yol açmaktadır.

T hücrelerinin aksine NK hücreleri TCR veya CD3 eksprese etmezler ve IL–2 üretemezler. Bu hücreler antijeni özgül olarak tanıyamadıkları gibi, MHC molekülleri ile antijen sunumuna da gerek duymazlar. NK sistemi belleğe sahip değildir, duyarlılaştırılmaz ve özgül immünizasyon ile artırılamaz.

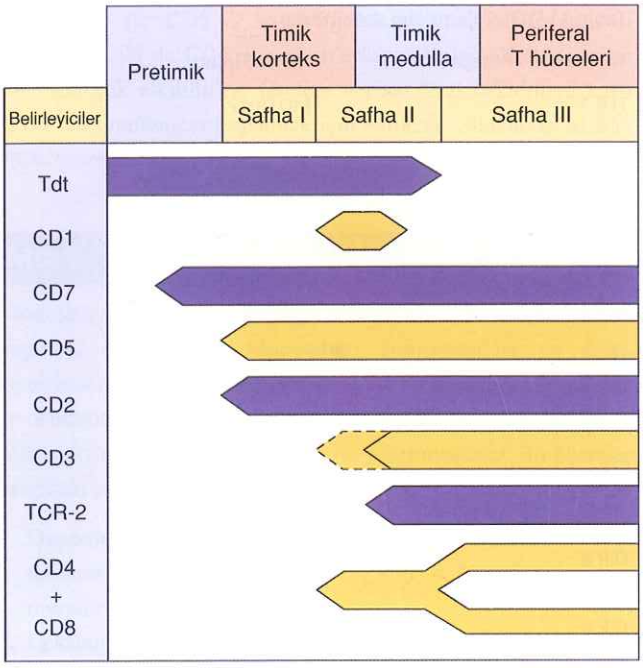
NK hücreleri, hedef hücreden bir inhibitör sinyali almadığı sürece her hücreyi özellikle de stresli hücreleri potansiyel bir "kurban" olarak görür. NK hücreleri, hedef hücrenin yüzeyindeki karbohidratlara ve proteinlere bağlanarak hücre ile yakın ilişkiye girer. Hedef hücre yüzeyindeki MHC sınıf I molekülünün NK üzerindeki KIR **inhibitör reseptörü** ile ilişkisi, her şeyin normal olduğunu ifade eden gizli bir şifre gibidir. İnhibitör sinyalin varlığı NK hücresinin hedef hücreyi öldürmesini engeller. Buna karşın virusla enfekte hücreler ile tümör hücreleri "stres ile ilişkili reseptörler" eksprese ederler ve sıklıkla da MHC I moleküllerini kaybetmiş olurlar. İşte bu hücreler NK hücrelerinin hedefi haline gelmişlerdir. NK hücrelerinin antikor ile kaplanmış hedef hücrelere bağlanması (ADCC) da öldürme işlemini başlatır, ancak bu olay inhibitör sinyali ile kontrol edilmez. Öldürme mekanizmaları CTL hücreleri ile benzerdir. NK ve hedef hücre arasında bir sinaps (cep, oyuk) oluşur, perforin ve granzimler salınır ve hedef hücreyi parçalamak için apoptozisi indüklerler. Ayrıca, NK üzerinde bulunan FasL ile hedef hücre üzerinde bulunan Fas proteininin ilişkisi sonunda da apoptozis indüklenir (Bkz. CD8 T hücreleri ile ilgili kısım).

T Hücreleri

T hücreleri, immün yanıt oyununda hem yönetmen hem de başrol oyuncularıdır. T hücreleri ilk olarak yüzeylerindeki CD2 molekülü ile koyun eritrositlerine bağlanabilme ve rozet oluşturma özellikleri ile B hücrelerinden ayırt edilmişlerdir. Bu hücreler birbirleriyle doğrudan hücre-hücre teması ve sitokinler vasıtasıyla iletişim kurarlar. T hücreleri, yüzey moleküllerine karşı özgül antikorların kullanılması ile tanımlanırlar. T hücre yüzey proteinleri arasında; (1) **T hücre reseptörü (TCR)**, (2) CD4 ve CD8 ko-reseptörleri, (3) tanıma ve aktivasyondan sorumlu aksesuvar proteinler, (4) sitokin reseptörleri ve (5) adezyon proteinleri yer alır. Bütün bu proteinler hücre-hücre ilişkilerini ve dolayısıyla T hücrelerinin fonksiyonlarını belirlemektedirler.

T Hücrelerinin Gelişimi

T-hücre öncüllerinin T hücrelerine gelişimi timusta olur (Şekil 11-1; Kutu 11-2). Her bireyin T hücre popülasyonu fetal gelişim sırasında, hücrelerin timik epitelyum ile teması ve timustaki timosin, timulin ve timopoietin II gibi hormonların etkisiyle yoğun proliferasyon ve farklılaşma sonucu gelişir. T hücre öncüllerinin timusta olduğu sürede, immünoglobulin farklılığına benzer genetik olaylarla, her biri farklı bir T hücre klonu tarafından



Şekil 11–1. İnsan T hücresi gelişimi. T hücre yüzey belirleyicileri, T hücre farklılaşma safhalarının tanımlanmasında ve T hücre lösemileri ve lenfomalarının karakterizasyonunda yararlıdırlar. TdT: Sitoplazmik terminal deoksinükleotidil transferaz.

eksprese edilen çok sayıda TCR'ler ortaya çıkar. MHC molekülleriyle ilişkiye giremeyen T hücreleri gelişemez ve ayrıca konağın kendi antijenlerine karşı reaksiyon verenler (self-reactive) intihara yönlendirilir (apoptozis). Geri kalan T hücreleri ise T hücre alt gruplarına farklılaşırlar. T hücreleri, T-hücre antijen

Kutu 11-2. T Hücreleri

γ/δ **T hücreleri:**
- *γ/δ* TCR, mikrobiyal metabolitler ile ilişkiye girer
- Lokal yanıtlar: kan ve dokuda yerleşiktir
- *α/β* T hücrelerinden daha hızlı yanıt verir
- IFN-γ oluşturur; DH'leri ve makrofajları aktive eder

α/β **T hücreleri:**

CD4: *α/β* TCR, MHC II üzerinde peptid sunan ASH ile ilişkiye girer
- Lenf düğümlerinde aktive olur sonra dokuya gider
- Sitokinlerle aktive olur ve immün sistemi yönetir (TH1, TH2, TH17)
- Fas-FasL ilişkisi ile sitotoksik etki yapar

CD4 CD25 Treg hücreleri:
İmmün yanıtı kontrol eder ve aktivitesini sınırlandırır; tolerans ve bellek hücre gelişimini düzenler

CD4 TH17 hücreleri: İnflamatuar yanıtları kuvvetlendiren IL–17 üretir (özellikle göz gibi immünosüpresif bölgelerde)

CD8: *α/β* TCR, MHC I ile sunulan peptidler ile bağlanır
- Lenf düğümlerinde aktive olur sonra dokuya gider
- CD4 hücrelerinin ürettiklerine benzer sitokinler üretir
- Perforin ve granzimler ile sitotoksik etki gösterir ve Fas-FasL ilişkisiyle apoptozisi indükler

NKT hücreleri: *α/β* TCR, CD1 molekülleri üzerindeki glikolipidlerle (mikobakteriler) ilişkiye girer
- NK hücrelerine benzer şekilde tümör ve virusla enfekte hücreleri öldürür

Antibakteriyel yanıtlara erken dönemde destek olur

reseptörünün γ **ve** δ **zincirleri** ya da α **ve** β **zincirleri** tipine göre; α/β T hücreleri ise **CD4** veya **CD8 ko-reseptörlerinin** varlığına göre ayırt edilirler. T hücrelerinin daha ileri ayırımı da oluşturdukları sitokinlere göre yapılabilir.

γ/δ **TCR** eksprese eden T hücreleri kanda, mukozal epitelyumda ve diğer doku bölgelerinde bulunurlar ve doğal ve mukozal immün yanıtın stimülasyonu için büyük önem taşırlar. Bu hücreler dolaşımdaki lenfositlerin %5'ini oluştururlar, ancak bu oran bazı bakteriyel ve diğer enfeksiyon tiplerinde %20-60'a kadar ulaşabilir. γ/δ TCR, olağandışı mikrobiyal metabolitleri algılar ve sitokine bağımlı immün yanıtları başlatır.

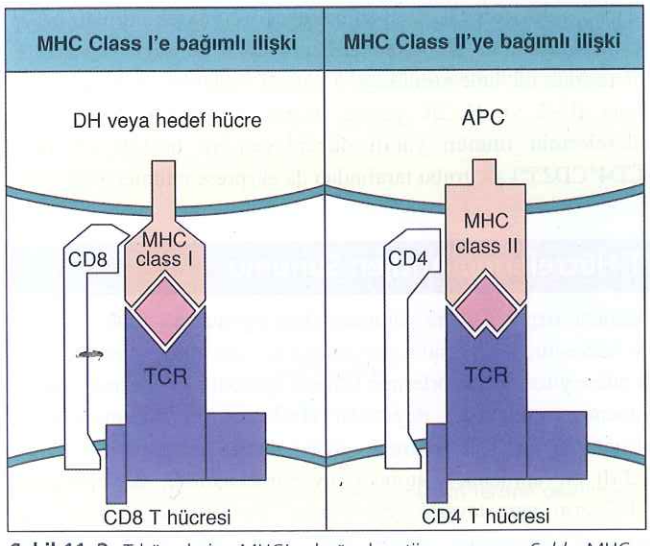
Birçok T hücresinin yüzeyinde α/β TCR ekspresyonu yapılmaktadır. Bu hücreler primer olarak antijenin aktive ettiği immün yanıtlardan sorumludurlar. α/β TCR taşıyan T hücreleri kendi aralarında CD4 veya CD8 molekülü içeriğine göre ileri düzeyde ayırt edilir.

Yardımcı T hücreleri (**CD4**), özgül hücre-hücre ilişkisi ile ve sitokinler (çözünür iletişim molekülleri) salgılayarak immün ve inflamatuar yanıtları aktive ve kontrol ederler. Yardımcı T hücreleri, antijen sunan hücre (ASH; DH'ler, makrofajlar, B hücreleri)'lerin üzerindeki MHC sınıf II molekülleriyle sunulan peptid antijenlerle ilişkiye girer (Şekil 11-2). Antijenik uyarıma yanıt olarak özgül T hücrelerinden salgılanan sitokin çeşidine göre CD4 T hücresinin tipi belirlenir. **TH0** hücreleri antijene yanıt verir ve ASH'ler tarafından üretilen sitokinlere bağlı olarak TH1 veya TH2 hücrelerine dönüşür. **TH1 hücreleri**, özellikle intraselüler (mikobakteriyel ve viral) ve fungal enfeksiyonların kontrolünde önem taşıyan inflamatuar yanıtların gelişimini ve belirli IgG alt tiplerinin üretimini sağlar. **TH2 hücreleri** ise, antikor yanıtını düzenlerler. Ayrıca, IgA üretiminin başlamasına yardımcı olan **TH3** alt tipi de tanımlanmıştır. **TH17** hücreleri, IL–17 ve IL–23 salgılarlar ve bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak inflamasyonu başlatırlar. CD4 ve CD25 eksprese eden regülatör T hücreleri (**Treg**) T hücrelerinin gereksiz aktivasyonunu önler ve immün yanıtı kontrol eder. TH1 ve TH2 yanıtları antagonistiktir; TH3 yanıtı ise TH1 ve TH2 yanıtlarını baskılar.

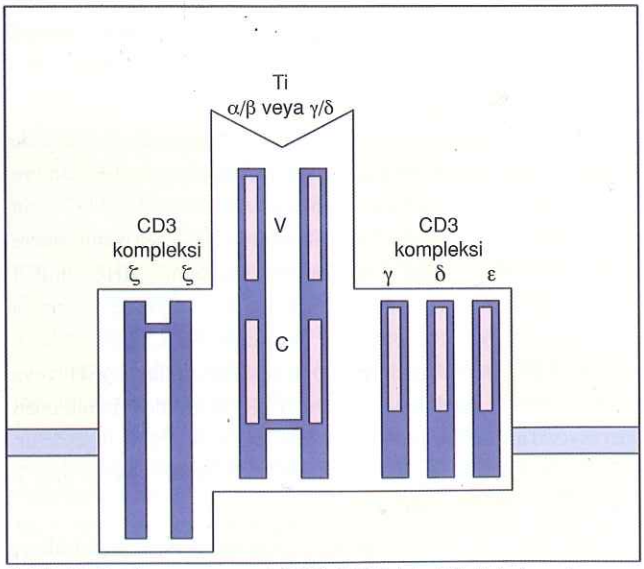
CD8 T hücreleri sitolitik ve süpresör T hücreleri olarak ayrılabilir, ancak oluşturdukları sitokinler CD4 hücreleri ile benzerdir. Aktive CD8 T hücreleri, MHC sınıf I molekülleriyle sunulan antijenik peptidleri tanıyarak vücudun virusla enfekte veya tümör hücrelerine karşı korunmasında devriye görevi görür. MHC sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunmaktadır.

T Hücrelerinin Yüzey Reseptörleri

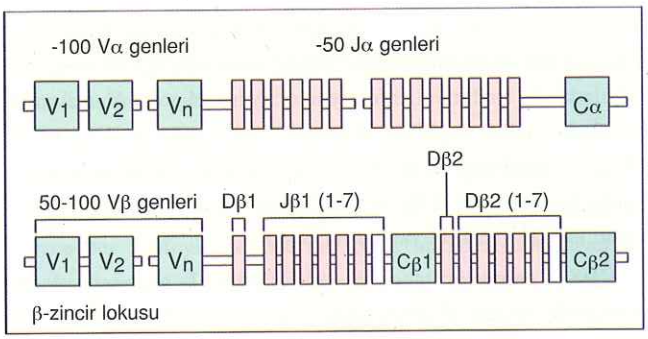
TCR kompleksi, antijeni tanıyan bir yapı (**TCR**) ve bir hücre aktivasyon sistemi (**CD3**)'nin kombinasyonundan oluşmaktadır (Şekil 11–3). TCR'nin özgüllüğü T hücresinin antijenik yanıtını belirler. Her TCR molekülü iki farklı polipeptid zincirinden oluşmuştur. Antikor molekülünde olduğu gibi (bkz. Bölüm 12), her TCR zinciri bir sabit (constant) ve bir değişken (variable) kısım içerir. TCR'lerin repertuvarı çok geniş olup olağanüstü sayıda antijenik özgüllük gösterir (10^5 farklı epitopu tanıyabildiği tahmin edilmektedir. Bu farklılığın oluşumundan sorumlu olan genetik mekanizmalar, yine antikor çeşitliliği mekanizmalarına benzemektedir (Şekil 11-4). TCR geni çok sayıda V ($V_1V_2V_3$ ....V_n), D ve J segmentlerinden oluşmuştur. T hücre gelişiminin erken safhalarında, belirli bir V segmenti bir veya daha fazla D



Şekil 11–2. T hücrelerine MHC'ye bağımlı antijen sunumu. *Solda*, MHC sınıf I molekülüne bağlanmış antijenik peptidlerin CD8 öldürücü/süpresör hücrelerinin T-hücre reseptörüne (TCR) sunumu. *Sağda*, Antijen sunan hücre (APC) (B hücresi, dendritik hücre veya makrofaj) yüzeyindeki MHC sınıf II molekülüne bağlanmış antijenik peptidlerin CD4 yardımcı/geç tip aşırı duyarlılık T hücrelerine sunumu.



Şekil 11–3. T-hücre reseptörü (TCR). TCR farklı alt ünitelerden oluşur. Antijen, α/β veya γ/δ altüniteleri tarafından tanınır. γ, δ, ε ve ζ alt ünitelerinden oluşan CD3 kompleksi T-hücre aktivasyonunu başlatır. C: Sabit (constant) bölge; V: Değişken (variable) bölge.



Şekil 11–4. Embriyonik T-hücre reseptör (TCR) geninin yapısı. İmmünoglobulin genlerinin yapısı ile gösterdiği benzerlik dikkat çekicidir. Bu segmentlerin rekombinasyonu, antijen tanıma repertuvarının çeşitliliğini sağlar.

segmenti ile -arada bulunan diğer V ve D segmentleri delesyona uğramasıyla- genetik rekombinasyona girer, daha sonra bir J segmenti ile de rekombine olarak tek bir TCR genini oluşturur. Antikorlarda olduğu gibi, rekombinasyon noktalarında nükleotidlerin rastgele insersiyonu hem çeşitlilik potansiyelini hem de inaktif TCR oluşma olasılığını artırır. Ancak sadece fonksiyonel TCR oluşturan hücreler hayatta kalırlar. Her bir T-hücre klonu tek tip TCR ekspresе eder.

CD3 kompleksi bütün T hücrelerinin yüzeylerinde bulunur ve γ-, δ-, ε- ve ζ- polipeptid zincirlerinden oluşur. CD3 kompleksi TCR için **sinyal iletim ünitesi**dir. TCR kompleksine bir antijen bağlandığında CD3 kompleksi ile ilişkide olan **tirozin protein kinazlar** (ZAP70, Lck) fosfolipaz C (PLC)'yi ve diğer olayları aktive ederek protein fosforilasyon kaskadını başlatır. İnositol trifosfatın PLC tarafından kesimi ile oluşan ürünler kalsiyum salınımına neden olur ve protein kinaz C ve bir protein fosfataz olan **kalsinörin**'i aktive eder. Kalsinörin, immünosüpresif ilaçlar olan siklosporin ve takrolimus için bir hedeftir. Ras gibi membran G-proteinlerinin aktivasyonu ve yukarıda bahsedilen kaskadın sonucunda, nukleusta özgül transkripsiyon faktörleri aktive olur, T hücresinin aktivasyonu gerçekleşir, IL–2 ve IL–2 reseptörü (IL-2R) üretimi başlar.

TCR ko-reseptörleri olan **CD4 ve CD8 proteinleri**, TCR ile antijen sunan MHC molekülünün ilişkisini kolaylaştıran ve aktivasyon yanıtını artıran moleküllerdir. CD4, APC'lerin yüzeyindeki MHC sınıf II molekülüne, CD8 ise hedef hücre yüzeyindeki MHC sınıf I molekülüne bağlanır. MHC sınıf I molekülleri bütün çekirdekli hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir (Bkz. Bu bölümün ilerisinde MHC molekülleri). CD4 ve CD8 moleküllerinin sitoplazmik uzantıları, ASH veya hedef hücre ile bağlanma sonucu TCR tarafından indüklenen aktivasyonu artıran bir protein tirozin kinaz ($p56^{Lck}$) ile ilişkidedir. CD4 veya CD8, α/β T hücrelerinde bulunur, ancak γ/δ T hücrelerinde bulunmazlar.

T hücreleri üzerinde eksprese edilen **aksesuvar moleküller**, ASH veya hedef hücrelerin yüzeyindeki proteinlerle ilişkiye giren çeşitli protein reseptörlerini içerirler. Bu moleküller T hücrelerinin aktivasyonunu, hücreler arasındaki ilişkilerin kuvvetlendirilmesini, ya da hedef hücrenin öldürülmesinin kolaylaştırılmasını sağlarlar. Bu aksesuar moleküller aşağıda verilmiştir:

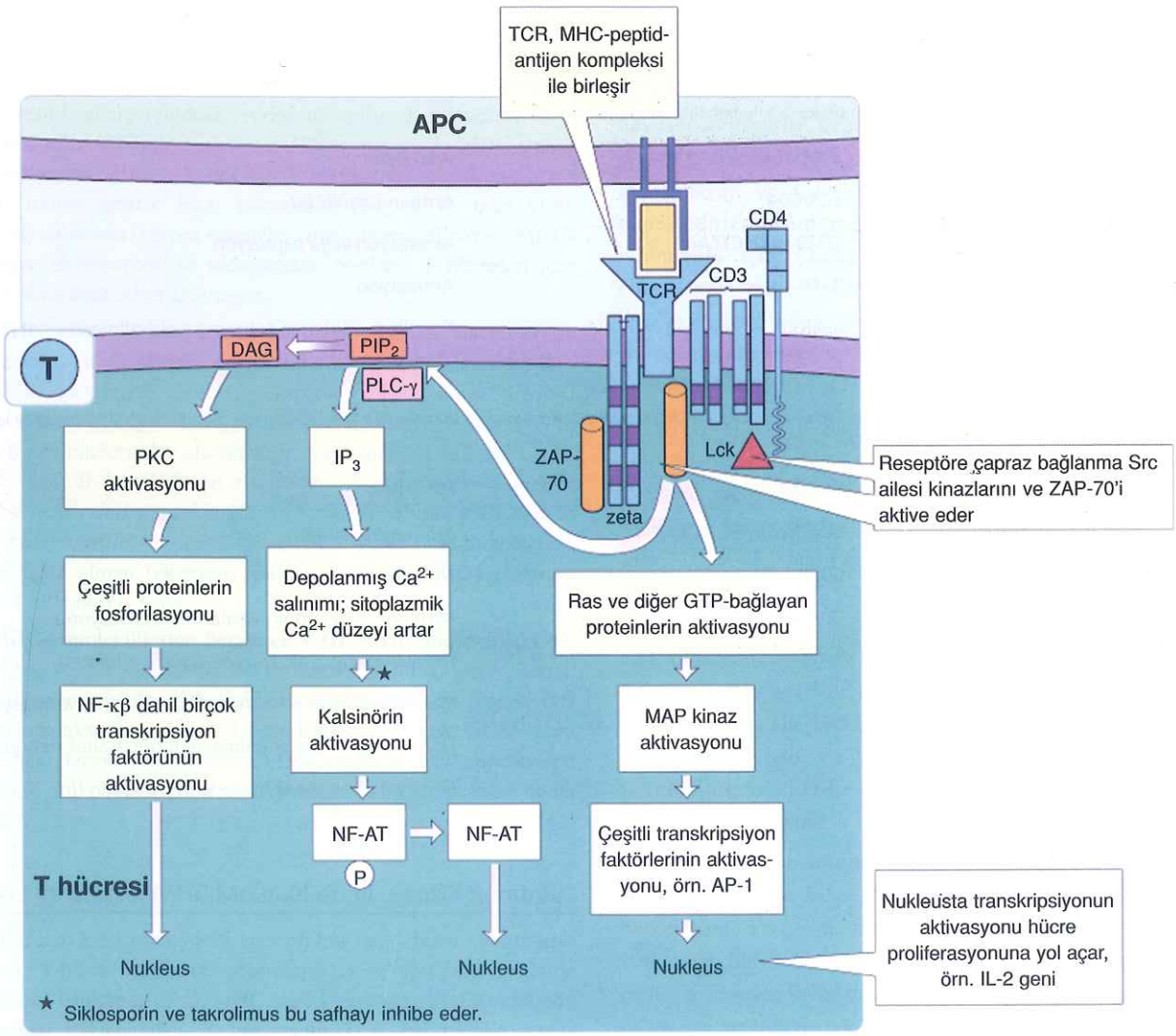
1. **CD45RA (naif T hücrelerinde)** veya **CD45RO (bellek T hücrelerinde):** Bir transmembran protein tirozin fosfataz (PTP)'dır.
2. **CD28** veya sitotoksik T lenfosit-ilişkili protein 4 **(CTLA–4):** APC yüzeyindeki B7 proteinine bağlanır ve T hücresine ko-stimülasyon veya inhibitör sinyalleri iletir.
3. **CD154 (CD40L):** Bütün T hücrelerinde bulunur ve DH'ler, makrofajlar ve B hücrelerinin yüzeyindeki CD40 molekülüne bağlanarak aktivasyonu destekler.
4. **FasL:** Yüzeyinde Fas eksprese eden hedef hücrelerde apoptozisi başlatır.

Adezyon molekülleri, T hücrelerinin APC veya hedef hücreler ile ilişkiye girmesini kuvvetlendirmekte ve aynı zamanda aktivasyonu başlatmaktadır. Adezyon molekülleri arasında yer alan **LFA–1**, hedef hücre yüzeyindeki **interselüler adezyon moleküllerine (ICAM–1, ICAM–2** ve **ICAM–3**) bağlanır. İlk olarak koyun eritrositlerine bağlanma (**eritrosit reseptörleri**) özelliği ile tanımlanmış olan bir diğer adezyon molekülü **CD2,** hedef hücre yüzeyindeki LFA-3'e bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlar ve yine T-hücre aktivasyonunu teşvik eder. Yanıtın geç dönemlerinde aktive hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen **çok geç antijenler (VLA–4** ve **VLA–5**) ise hedef hücrelerin üzerindeki fibronektine bağlanarak etkileşimi artırır.

T hücrelerinin yüzeyinde, T-hücre aktivasyonu yapan ve fonksiyonlarını düzenleyen çok sayıda sitokin için reseptörler eksprese edilmektedir (Tablo 11–2). **Sitokin reseptörleri** sitokinlerin bağlanması ile protein kinaz kaskatlarını aktive ederek nukleusa sinyal iletimini sağlarlar. **IL–2 reseptörü (IL-2R)** üç alt üniteden oluşmaktadır. β/γ alt üniteleri birçok T hücresinin yanı sıra NK hücrelerinde de bulunur ve IL–2 için orta düzeyde afiniteye sahiptir. α alt ünitesi (**CD25**) ise hücre aktivasyonu sonucu indüklenir (aktivasyon belirteci) ve yüksek afiniteli α/β/γ IL-2R oluşumuna yol açar. IL-2'nin IL-2R'ye bağlanmasıyla T hücresinde büyüme stimülasyon sinyali başlatılır ve ayrıca daha fazla IL–2 ve IL-2R yapımı teşvik edilir. CD25, $CD4^+$ T hücrelerinin immün yanıtı düzenleyen ve baskılayan Treg ($CD4^+CD25^+$) alt grubu tarafından da eksprese edilmektedir.

T Hücrelerine Antijen Sunumu

Antijene özgül T-hücre yanıtının aktivasyonu için sitokin varlığı ve hücre-hücre ilişkisinin gerçekleşmesi gereklidir (Tablo 11–3). B hücre yüzey reseptörlerinin (immünoglobulinler) çevrelerindeki yabancı molekülleri doğrudan algılamasının (hissetmesinin) aksine, T hücre reseptörleri (TCR) ancak kendilerine sunulan belirli bir antijenik epitopu tanıyabilmektedirler. Bu epitoplar, APC'lerin parçalayarak yüzeylerine yerleştirdikleri proteinler olup, T hücresinin yanıtı APC üzerindeki bu proteinlere "dokunma" yoluyla başlamaktadır. T hücresine bu peptidleri kucaklarında sunan moleküller ise **MHC sınıf I** ve **II** molekülleridir. Sitolitik/süpresör T hücrelerinin yüzeyinde bulunan **CD8** molekülü hedef hücrelerin üzerindeki MHC sınıf I



Şekil 11–5. T hücrelerinin aktivasyon yolakları. MHC II-peptid kompleksinin CD4 ve TCR'ye bağlanması kinaz kaskadını ve fosfolipaz C'yi aktive eder. Böylece NF-AT, NF-κβ, AP–1 ve diğer transkripsiyon faktörleri aktive olur. DAG: Diaçil-gliserol; PIP2: Fosfatidil-inositol 4,5-bifosfat; IP3: İnositol 1,4,5-trifosfat; PLC γ: Mitojenle aktive protein (MAP) kinaz; NF-AT: Aktive T hücre nükleer faktörü; NF-κβ: Nükleer faktör kappa B; AP–1: Aktivasyon proteini 1. *(Naim R, Helbert M: Immunology for Medical Students, 2nd ed. Philadelphia, Mosby, 2007'den uyarlanmıştır)*

Tablo 11–2. T hücre fonksiyonlarını düzenleyen sitokinler

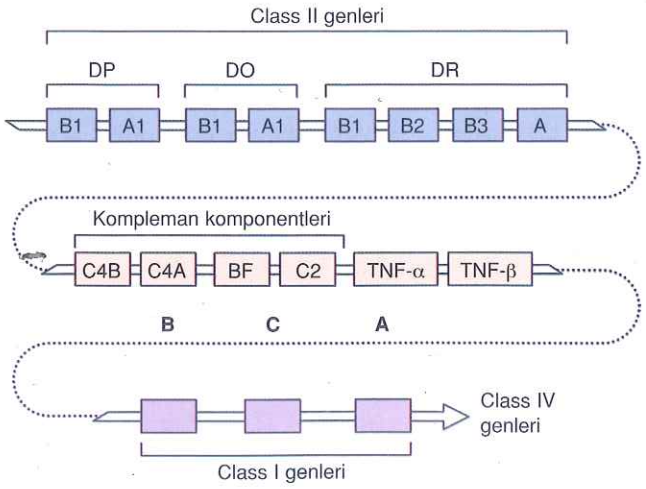
Sitokin	Kaynak	Etki
IL–1	ASH	Aktivasyon
IL–2	CD4 TH1	Çoğalma
IL–4	CD4 TH2	Çoğalma ve TH2 artışı
IL–6	DH, vb	Treg süpresyonunun tersine çevrilmesi
IL–10	TH2, Treg	TH1 süpresyonu
IL–12	DH, makrofaj	TH1 artışı
IL–23	DH	TH1 artışı
TGF-β	Treg, vb	TH1, TH2 süpresyonu, TH17 artışı

molekülleri ile etkileşime girer. Yardımcı/DTH (Delayed-type hypersensitivity; geç tip aşırı duyarlılık) T hücrelerinin yüzeyinde bulunan **CD4** molekülü ise ASH'lerin üzerindeki MHC sınıf II molekülleri ile etkileşime girer. MHC molekülleri, majör doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex; MHC) gen lokusu tarafından kodlanır (Şekil 11–6) ve MHC bölgesi, immün yanıtta önem taşıyan gen kümelerini içerir.

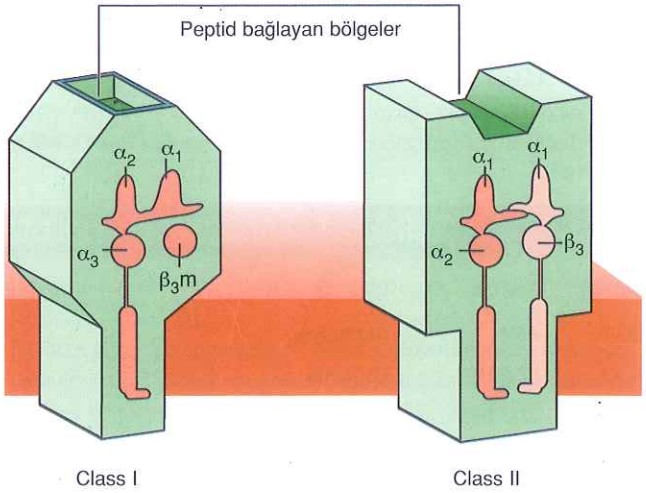
Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan **MHC sınıf I molekülleri**, vücudun "kendi" (self) majör determinantıdır. İnsanlarda **HLA**, farelerde H–2 olarak da bilinen MHC sınıf I molekülleri, bir **değişken ağır zincir** ve bir **hafif zincirden** (β_2-**mikroglobulin**) oluşmaktadır (Şekil 11–7). Bireyler arasındaki HLA ağır zincir farklılıkları (allotipik farklılıklar) doku (graft) transplantasyonunda T hücre yanıtının ortaya çıkmasına yol açar. İnsanda HLA gen bölgesi HLA-A, HLA-B ve HLA-C olmak üzere üç majör gen ile diğer minör HLA genlerini içerir. Her hücre, her bir ebeveynden olmak üzere farklı bir çift **HLA-A, HLA-B** ve

Tablo 11–3. Antijen Özgül T Hücre Yanıtları

Naif T Hücrelerinin APC Aktivasyonu		
T hücre aktivasyonu için antijen, ko-reseptör ve sitokin etkileşimlerine gereksinim vardır.		
DH	***CD4 T hücresi***	***Fonksiyon***
MHC II – peptid kompleksi	TCR/CD4	Antijen özgüllüğü
B–7	CD28 veya CTLA4	Aktivasyon veya süpresyon
IL–1	IL-1R	Aktivasyon
IL–6	IL-6R	Treg ile indüklenen toleransın giderilmesi
APC'lerin T-Hücre Aktivasyonu		
APC'lerin Antijen Sunumunun Artması, Makrofajların Antimikrobiyal Aktivitelerinin Artması ve B Hücrelerinin Ürettiği İmmünoglobulinlerin Sınıf Değişimi İçin Antijen, KO-Reseptör ve Sitokin Etkileşimlerine Gereksinim Vardır		
DH, makrofaj veya B hücresi	***CD4 T hücresi***	***Fonksiyon***
MHC II – peptid kompleksi	CD4 T hücresi: TCR/CD4	Antijen özgüllüğü
B7–1, B7–2	CD28	T hücre aktivasyonu
CD40	CD40L	ASH'lerin diğer fonksiyonlarının aktivasyonu
IL–12		TH1 yanıtlarının aktivasyonu/güçlendirilmesi
IFN-γ		Makrofajların ve B hücre sınıf değişiminin aktivasyonu
IL–4		TH2 fonksiyonları: çoğalma ve B hücre sınıf değişimi
IL–5		TH2 fonksiyonları: B hücre sınıf değişimi



Şekil 11–6. Majör doku uygunluk kompleksinin (MHC) genetik haritası. MHC gen kompleksi içinde class I ve class II molekülleri, kompleman komponentleri ve tümör nekrozis faktör (TNF)'ü kodlayan genler yer almaktadır.



Şekil 11–7. Class I ve class II majör doku uygunluk kompleksi (MHC) moleküllerinin yapısı. MHC sınıf I molekülü, bir ağır zincir ve bir β_2-mikroglobulin'den oluşan iki alt üniteye sahiptir. Bağlanma kovuğunun her iki ucu kapalı olup sadece 8–9 aminoasitlik peptidleri tutabilir. MHC sınıf II molekülü, α ve β olmak üzere iki alt ünite içerir ve 11 veya daha fazla aminoaside sahip peptidleri tutabilir.

HLA-C proteinlerini eksprese eder. *MHC class I molekülünün ağır zinciri, "pide oyuğuna" benzer şekilde uçları kapalı bir kovuk oluşturmuştur ve 8–9 aminoasitlik bir peptidi tutabilir.* MHC sınıf I molekülü, hücre içindeki (**endojen**) antijenik peptidleri CD8 eksprese eden T hücrelerine sunar. Hücre yüzeyinde MHC sınıf I moleküllerinin artması, o hücreyi T lenfositleri için daha iyi bir hedef haline getirir. Bazı hücrelerde (beyin) ve bazı virüs enfeksiyonlarında (herpes simpleks virus, sitomegalovirus) MHC-I antijen ekspresyonu az olduğundan, bunların T hücreleri için hedef olma özellikleri azalmıştır.

MHC class II molekülleri normalde CD4 T hücreleri ile etkileşime giren antijen sunan hücrelerde (örn. makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri) eksprese edilirler. Class II MHC molekülleri **DP, DQ** ve **DR** gen bölgeleri tarafından kodlanırlar ve α ve β alt ünitelerinden oluşan dimer yapısındadırlar (Şekil 11–7). *MHC class II molekülünün zincirleri "sosisli sandviç"e benzer şekilde uçları açık peptid bağlayan bir kovuk oluşturmuşlardır ve 11–12 aminoasitlik bir peptidi tutabilirler.* MHC class II molekülü, hücre içine alınan (**ekzojen**) antijenik peptidleri CD4 eksprese eden T hücrelerine sunar.

MHC-I moleküllerine benzeyen **CD1 MHC molekülleri** de, bir ağır ve bir hafif zincir (β_2-mikroglobulin) içerir, ancak peptidlerden ziyade glikolipidleri bağlar. Primer olarak DH yüzeyinde eksprese edilen CD1 molekülleri, antijeni CD8T veya NKT hücrelerinin reseptörlerine (TCR) sunarlar. CD1 molekülleri özellikle mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı korumada önem taşırlar.

Class I ve Class II MHC Molekülleri İle Peptid Sunumu

Antijenlerin konformasyonel epitoplarını tanıyabilen antikorların aksine, T-hücre antijenik peptidleri linear epitoplar şeklinde olmalıdır. T-hücre antijeni, MHC class I veya class II molekülünün kovuğuna bağlanabilen, T hücresinin TCR epitopu ile temas edebilen ve hidrofobik özellik taşıyan 8–12 aminoasitlik bir peptid olmalıdır. Bu kısıtlamalar nedeniyle bir protein molekülünde sadece tek bir T-hücre antijenik peptidi olabilir. Bütün çekirdekli hücreler birtakım intraselüler proteinleri proteolitik olarak parçalar (işler) ve peptidleri, kendine ait olanı (self) ve olmayanı (nonself) ayırt edebilen ve intraselüler enfeksiyon varlığını algılayabilen CD8 T hücrelerine sunarlar (**antijen sunumunda endojen yol**). APC'ler ise fagosite edilmiş proteinleri işleyerek CD4 T hücrelerine sunarlar (**antijen sunumunda ekzojen yol**) (Şekil 11–8). Dendritik hücreler, antiviral ve antitümör yanıtları başlatmak için ekzojen antijeni doğrudan CD8 T hücrelerine sunarak bu yolları çaprazlayabilir (**cross-presentation; çapraz sunum**).

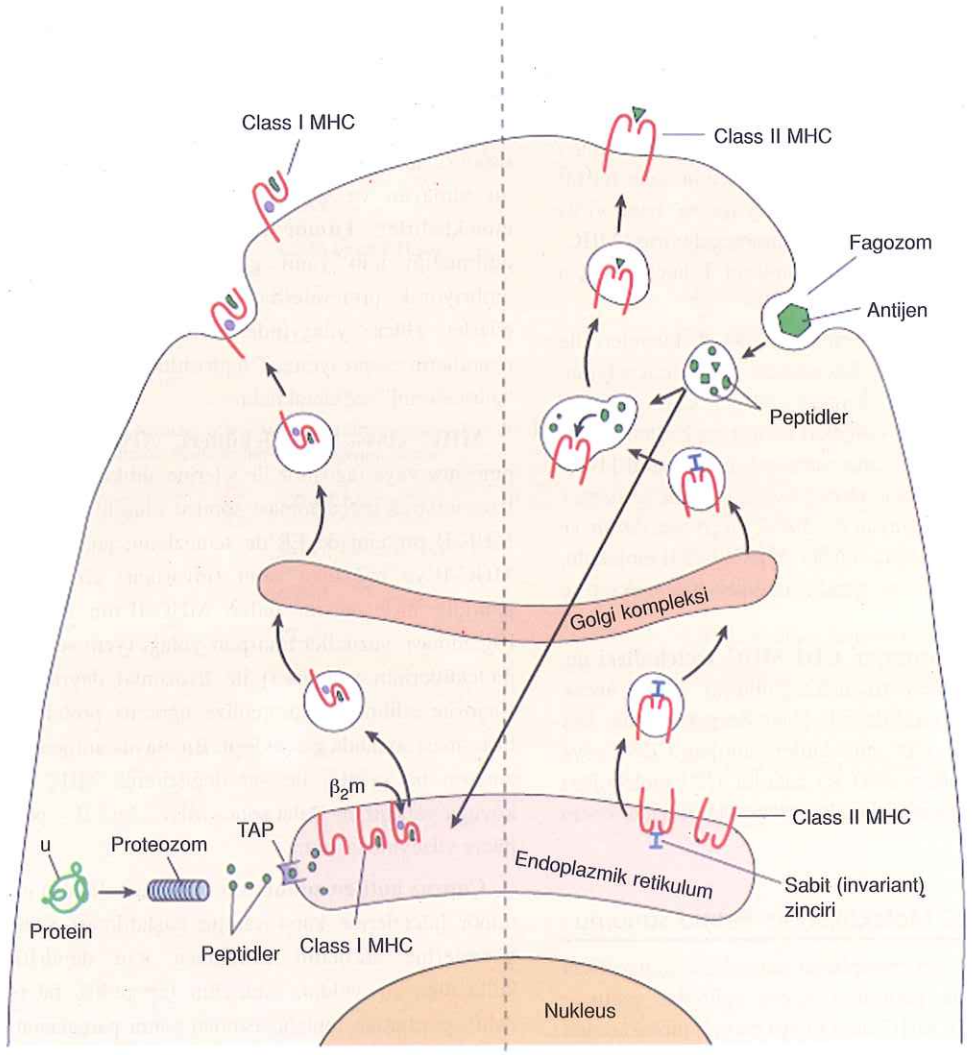
MHC sınıf I molekülleri, hücresel proteinlerin **proteozom** (bir proteaz sistemi) tarafından parçalanmasıyla oluşan ve sonra **TAP** (transporter associated with antigen processing; antijen işlenmesi ile ilişkili taşıyıcı) tarafından endoplazmik retikulum (ER)'a taşınan peptidlerle bağlanırlar. Bunların birçoğu hatalı veya aşırı üretilmiş proteinlere ait (atık) ve **ubikuitin** proteini ile işaretlenmiş olan peptidlerdir. Antijenik peptid MHC-I molekülünün ağır zincirine bağlanır; ağır zincir daha sonra uygun β_2-mikroglobulin zinciri ile birleşir, ER'dan çıkar ve hücre membranına gider.

Virüs enfeksiyonları sırasında çok fazla miktarlarda üretilen ve peptidlerine parçalanan viral proteinler, CD8 T hücrelerine sunulmak üzere MHC class I moleküllerini işgal eden en önemli kaynağı oluştururlar. Benzer olarak transplantasyonda, **nakledilen doku (graft) hücreleri** kendi MHC molekülleri üzerinde konağa ait olmayan ve yabancı olarak tanınan peptidleri eksprese etmektedirler. **Tümör hücreleri** de sıklıkla konakta tolere edilmediği için yanıt gelişimine yol açan anormal veya embriyonik proteinlerden kaynaklanmış peptidleri eksprese ederler. Hücre yüzeyinde MHC-I ile birlikte bu "yabancı" peptidlerin ekspresyonu, T lenfositlerinin hücre içinde olup biteni "görmelerini" sağlamaktadır.

MHC class II molekülleri, APC'lerin makropinositoz, pinositoz veya fagositoz ile içlerine aldıkları ekzojen proteinlerin lizozomlarda parçalanması sonucu oluşan peptidlere bağlanırlar. MHC-II proteini de ER'da sentezlenir, ancak MHC-I'in aksine MHC-II'ye bağlanan sabit (invariant) zincir, molekülün bir peptidle birleşmesini önler. MHC-II'nin antijenik peptidine bağlanması, veziküler transport yolağı (yeni sentezlenen MHC-II moleküllerinin taşınması) ile lizozomal degradasyon yolağının (fagosite edilmiş ve proteolize uğramış proteinlerin taşınması) birleşmesi sonunda gerçekleşir. Bu olayda antijenik peptidler sabit zincirin bir peptidi ile yer değiştirerek MHC-II proteinindeki kovuğa yerleşirler. Daha sonra MHC class II – peptid kompleksi hücre yüzeyine taşınır.

Çapraz antijen sunumu (cross-presentation) ise, virüslere ve tümör hücrelerine karşı yanıtın başlatılması amacıyla, CD8 T hücrelerine antijenin sunulması için dendritik hücrelerin kullandığı bir yoldur. Antijenin (apoptotik hücrelerin atıkları dahil) periferden toplanmasından sonra parçalanan proteinler ya da onların peptidleri sitoplazmaya geçer ve TAP tarafından MHC-I moleküllerine bağlanmak üzere ER'a taşınır. DH'ler antijenik peptidi lenf düğümlerinde CD8 T hücrelerine sunar ve yanıtı başlatırlar.

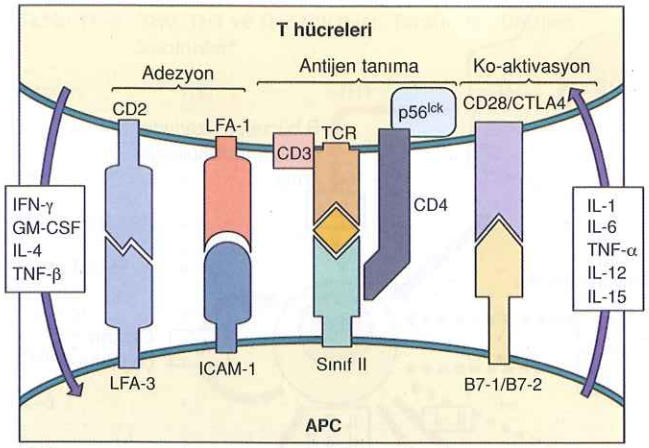
Antijen sunumunun anlaşılması için şu şekilde bir benzetme yapılabilir: Bütün hücreler kendi "atıklarını" (parçalanmış proteinler) ayrıştırarak onları hücre yüzeyindeki çöp kutusuna (MHC class I molekülleri) göndermektedirler. Çevreyi denetleyen güvenlik görevlileri (CD8 T hücreleri), günlük normal çöplerin varlığında alarm verme gereği duymamaktadır. Ancak davetsiz bir misafir (virüs) varlığında, hücrelerin çöpleri artacağından (pizza kutuları, boş şişeler, vb) çöp kutuları (MHC class I molekülleri) çok fazla miktarlarda atık (viral peptid) ile dolacak ve bu durum güvenlik görevlilerinin (CD8 T hücreleri) alarm vermesine yol açacaktır. APC'ler (dendritik hücreler, makrofajlar, B hücreleri) ise, çöp toplayıcıları ya da kanalizasyon işçilerine benzetilebilir. Bunlar çevredeki çöpleri veya lenfatik lağımı toplar, ayrıştırır ve üzerlerindeki atık kutularına (MHC class II molekülleri) yerleştirerek arıtma tesislerindeki (lenf nodları) görevlilere (CD4 T hücreleri) teslim etmek üzere götürürler. Yabancı antijenler CD4 T hücrelerini alarma geçirerek sitokinlerin salgılanmasına ve immün yanıtın aktivasyonuna yol açarlar.



Şekil 11–8. Antijen sunumu. **A, Endojen yol:** Endojen antijen (hücre tarafından üretilen ve hücre atığı haline gelen proteinler) proteozomda sindirilmek üzere ubikuitin (u) ile bağlanarak hedef haline getirilir. 8–9 aminoasitlik peptidler TAP (antijen işlenmesi ile ilişkili taşıyıcı) tarafından endoplazmik retikulum (ER)'a taşınır. Peptid, MHC class I molekülünün ağır zincirindeki oluğa bağlanır ve daha sonra ağır zincir β_2-mikroglobulin (β_2m) ile birleşir. Bu kompleks Golgi cihazından geçerek CD8 T hücrelerine sunulmak üzere hücre yüzeyine iletilir. **B, Ekzojen yol:** ER'da sentezlenen MHC class II molekülleri bir sabit (invariant) protein zinciri ile birleşir, böylece ER'da peptidlere bağlanması önlenir. Bu moleküller bir vezikül içinde Golgi cihazından geçerler. MHC-II moleküllerini içeren vezikül, fagosite edilmiş ve parçalanmış ekzojen antijenleri içeren lizozomlar ile kaynaşır. Sabit zincir parçalanır ve onun yerine MHC-II molekülüne 11–13 aminoasitlik peptidler bağlanır. Bu kompleks CD4 T hücrelerine sunulmak üzere hücre yüzeyine iletilir. **C, Çapraz (Cross) sunum:** Ekzojen antijen dendritik hücrelerin ER'una girer ve MHC-I molekülleri ile CD8 T hücrelerine sunulur.

CD4 T Hücrelerinin Aktivasyonu ve Antijene Karşı Yanıtları

Naif T hücre yanıtının aktivasyonu DH'ler tarafından başlatılır ve diğer APC'ler tarafından artırılır. CD4 yardımcı T hücreleri, yüzeylerindeki TCR ile APC üzerinde MHC-II tarafından sunulan antijenik peptidin etkileşimi sonunda aktive olurlar (Şekil 11–9, 11–10 ve 11–5). Bu etkileşim, CD4 molekülünün MHC sınıf II molekülüne bağlanması ve ayrıca T-hücre ile APC üzerindeki adezyon proteinlerinin birbirine bağlanmasıyla da güçlendirilir. Aktivasyonun uygun koşullarda yapıldığına dair bir garanti mekanizması olarak, T hücresinin çoğalmasını indükleyecek **ko-stimülatör sinyal** gereksinimi vardır. Ko-stimülatör sinyaller, T-hücre yüzeyindeki CD28 ile APC yüzeyindeki B7 moleküllerinin birleşmesi sonucu ve bu hücrelerin reseptörlerine bağlanan sitokinler tarafından oluşturulur. Dinlenme halindeki T hücreleri, regülatör baskısından kurtulmak ve çoğalmaya başlamak için sitokin (örn. IL-1, IL-2, IL-6) sinyallerine gerek duyarlar. Yardımcı T hücrelerinin uygun şekilde aktive olmasıyla IL-2 üretimi başlar ve böylece diğer T hücreleri ile B hücrelerinin çoğalması desteklenir. Ayrıca aktivasyonun artmasını sağlamak amacıyla IL-2'nin T ve B hücre yüzeyine daha fazla bağlanabilmesi için IL-2R ekspresyonu da artar. İlk aktivasyondan sonra IL-2 hücre çoğalmasının devamını sağlar ve salgılanan diğer sitokinler de yardımcı T hücresinin TH1 veya TH2 hücresine olgunlaşmasını yönlendirir (aşağıdaki bölüme bakınız).



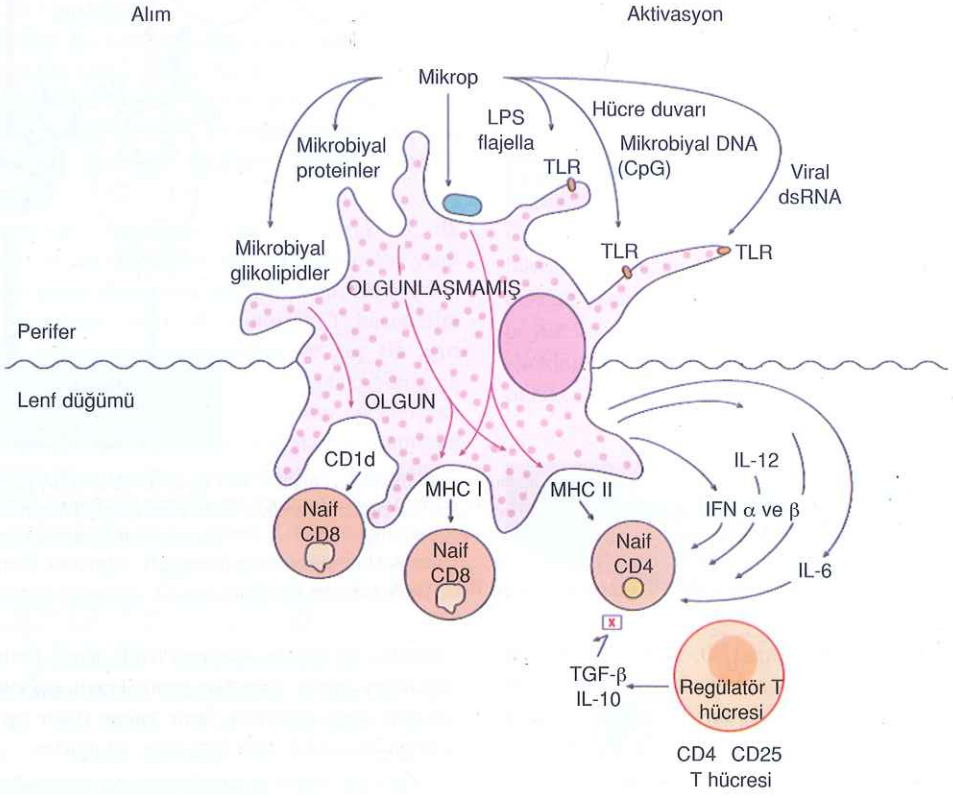
Şekil 11–9. CD4 T hücreleri ile antijen sunan hücre (ASH)'ler arasında etkileşimi sağlayan moleküller. Şekilde iletişimde rol alan çeşitli sitokinler ve etki yönleri de görülmektedir. GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici faktör; ICAM–1: Hücreler arası (interselüler) adezyon molekülü 1; IFN-γ: İnterferon gama; TNF: Tümör nekrozis faktör. *(Roitt I, et al: Immunology, 4th ed. St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır)*

Kısmi aktivasyon (T-hücre reseptörü ile MHC peptidi etkileşimi), uygun sitokin veya CD28-B7 ko-stimülasyonları olmadığında ortaya çıkar ve **anerji** (yanıtsızlık) veya T hücresinin apoptotik ölümü (hücre intiharı) ile sonuçlanır. Bu mekanizma; (1) timusta kendi antijenlerine yanıt veren (self-reactive) T hücrelerinin eliminasyonu ve (2) organizmanın kendi (self) proteinlerine karşı tolerans gelişiminin sağlanması için gereklidir. Ayrıca T-hücre yüzeyindeki CD28 yerine CTLA–4 molekülünün ko-stimülatör olarak hedef hücre veya APC yüzeyindeki B7 ile bağlanması da antijene karşı anerji gelişimiyle sonlanır.

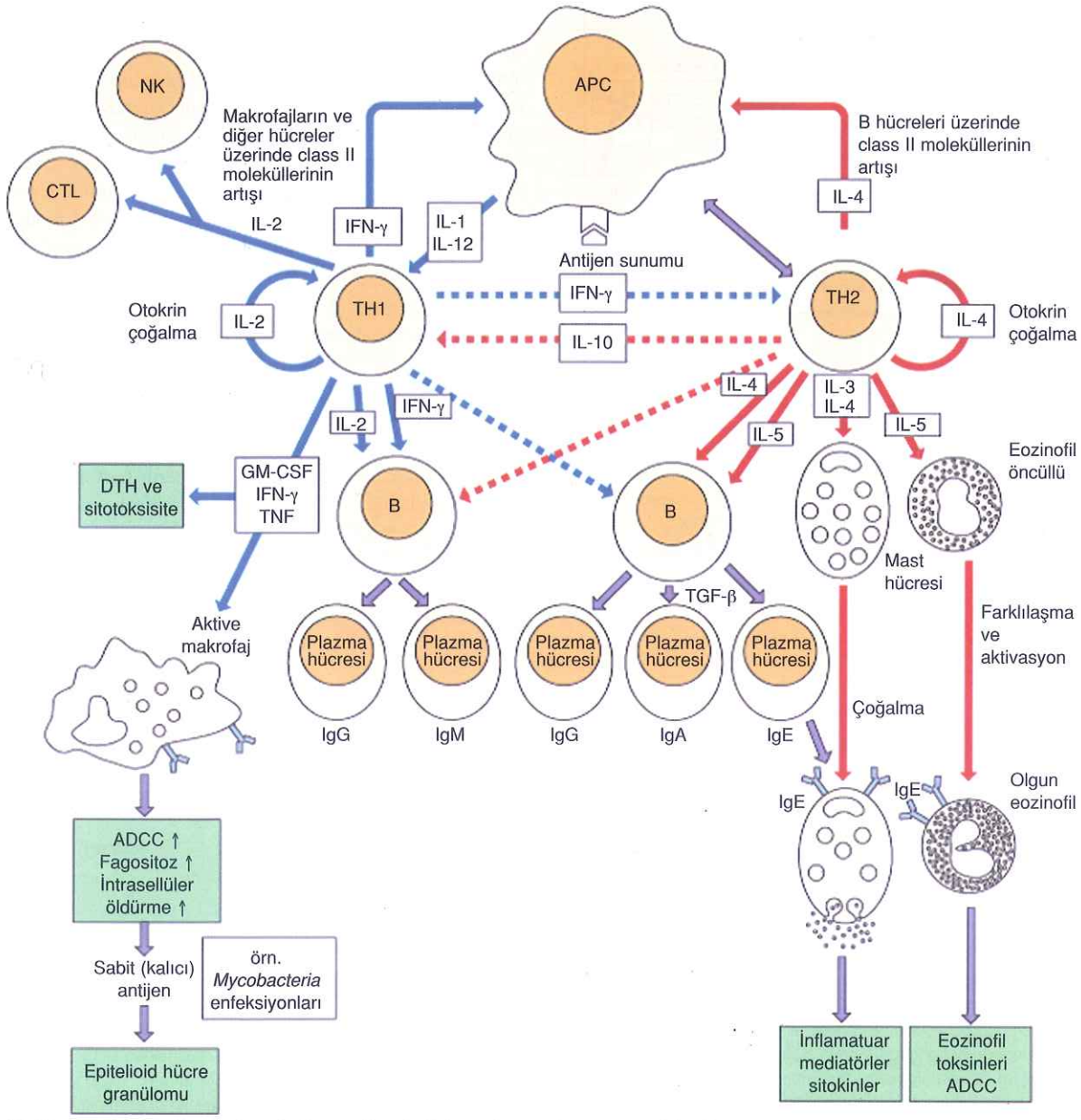
CD4 T hücreleri aktive olduktan sonra vücut içine ya da lenf düğümleri ve dalaktaki B-hücre bölgelerine gidebilirler. Antijen sunumu, T hücre yüzeyindeki CD40L ve CD28 moleküllerinin APC yüzeyindeki CD40 ve B7 moleküllerine bağlanmasıyla kurulan yakın temas ile başlar. Bu etkileşim, T hücresi ve APC'nin aktivasyonunu stimüle eder. Etkileşim sonucu T hücrelerinden salgılanan sitokinler, makrofaj ve DH'lerin fonksiyonlarını ve B hücrelerinin hangi tip immünoglobulin sentezleyeceğini belirler.

CD4 T-Yardımcı Hücre Fonksiyonları

Yaşamına TH0 hücresi olarak başlayan CD4 T hücreleri, başlangıçtaki dendritik hücre ve sitokin ilişkileri sonucu belirlenen



Şekil 11–10. Antijen sunumu. **A, Endojen yol:** Endojen antijen (hücre tarafından üretilen ve hücre atığı haline gelen proteinler) proteozomda sindirilmek üzere ubikuitin (u) ile bağlanarak hedef haline getirilir. 8–9 aminoasitlik peptidler TAP (antijen işlenmesi ile ilişkili taşıyıcı) tarafından endoplazmik retikulum (ER)'a taşınır. Peptid, MHC class I molekülünün ağır zincirindeki oluğa bağlanır ve daha sonra ağır zincir β_2-mikroglobulin (β_2m) ile birleşir. Bu kompleks Golgi cihazından geçerek CD8 T hücrelerine sunulmak üzere hücre yüzeyine iletilir. **B, Ekzojen yol:** ER'da sentezlenen MHC class II molekülleri bir sabit (invariant) protein zinciri ile birleşir, böylece ER'da peptidlere bağlanması önlenir. Bu moleküller bir vezikül içinde Golgi cihazından geçerler. MHC-II moleküllerini içeren vezikül, fagosite edilmiş ve parçalanmış ekzojen antijenleri içeren lizozomlar ile kaynaşır. Sabit zincir parçalanır ve onun yerine MHC-II molekülüne 11–13 aminoasitlik peptidler bağlanır. Bu kompleks CD4 T hücrelerine sunulmak üzere hücre yüzeyine iletilir. **C, Çapraz (Cross) sunum:** Ekzojen antijen dendritik hücrelerin ER'una girer ve MHC-I molekülleri ile CD8 T hücrelerine sunulur.



Şekil 11–11. TH1 ve TH2 hücreleri tarafından üretilen sitokinler ve immün sistem üzerindeki etkileri. TH1 yanıtı IL–12 ve IFN-γ tarafından, TH2 yanıtı ise IL–4 tarafından başlatılır. TH1 hücreleri, inflamasyonu artırır, kompleman ve makrofaja bağlanan antikor *(kalın mavi çizgiler)* üretimini destekler ve TH2 yanıtını *(noktalı mavi çizgiler)* inhibe eder. TH2 hücreleri hümoral yanıtı *(kalın kırmızı çizgiler)* artırır ve TH1 yanıtını *(noktalı kırmızı çizgiler)* inhibe eder. Renkli dörtgen sonucu belirtmektedir. ADCC: Antikora bağımlı hücresel sitotoksisite; ASH: Antijen sunan hücre; CTL: Sitotoksik T lenfositi; DTH: Gecikmiş tip aşırı duyarlılık; GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici faktör; TNF: Tümör nekrozis faktör.

ve her birisi farklı fonksiyonlara sahip TH0, TH1, TH2 ve diğer TH hücrelerine gelişebilir. Farklı tipteki TH hücreleri, salgıladıkları sitokinler ile dolayısıyla da indükledikleri yanıt tipleriyle tanımlanırlar (Şekil 11–11; Tablo 11–2; Tablo 11–4). Sitokin üretiminde TH0, TH1 ve TH2 ayırımının anlaşılması, immün yanıtların ortaya çıkışının anlaşılmasına temel teşkil eder. Her üç tip T hücresi de GM-CSF, IL–3, TNF-α ve bazı kemokinler üretmektedirler. TH0 hücreleri, TH1 veya TH2 olarak özelleşmediğinden IL–2, IFN-γ ve IL–4 dahil olmak üzere her iki tip yanıt sırasında da oluşan sitokinleri üretirler. TH0 hücrelerinin TH1 veya TH2 yönünde olgunlaşması; antijenin tipine, antijenin nasıl sunulduğuna, APC tipine, antijenin konsantrasyonuna ve en önemlisi de sitokin ortamına bağlı olarak belirlenir. TH1 ve TH2 hücreleri aktive olduktan sonra kendi çoğalma ve gelişimlerini stimüle eden (otokrin), buna karşın diğer tip CD4 T hücresinin gelişimini inhibe eden sitokinler salgılarlar.

TH1 hücreleri dendritik hücreler tarafından aktive edilirler ve bu yanıt **IL–12** üreten ve antijeni CD4 T hücresine sunan makrofajlar tarafından güçlendirilir. TH1 hücreleri, **IL–2, IFN-γ** ve **TNF-β (lenfotoksin)** salgılamaları ile karakterize edilirler. Bu sitokinler inflamatuar yanıtları stimüle ederler; IgM ve bazı IgG alt tiplerinin (nötrofil ve NK hücrelerinin üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanabilen ve komplemanı fikse edebilen alt tipler) üretimini artırırlar. **Makrofaj aktivasyon faktörü** olarak da

Tablo 11–4. TH0, TH1 ve TH2 Hücreleri Tarafından Üretilen Sitokinler*

Sitokin	TH0	TH1	TH2
IFN-γ	+	++	–
IL–2	+	++	–
TNF-β (LT)	+	++	–
Kemokinler	+	+	–
GM-CSF	+	++	+
TNF-α	+	++	+
IL–3	+	++	++
IL–4	+	–	++
IL–5	+	–	++
IL–6	+	–	++
IL–10	+	–	++

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici faktör; IFN: İnterferon; IL: İnterlökin; LT: Lenfotoksin; TNF: Tümör nekrozis faktör; +: minör ürün; ++: majör ürün; -: ürün yok.
** TH0, TH1 ve TH2 hücrelerinin aktivasyondan sonra farklı sitokinleri rölatif üretme yetenekleri.*

bilinen **IFN-γ**, daha fazla IL–12 üretimine yol açarak TH1 yanıtını kuvvetlendirir ve kendini idame ettiren bir döngü oluşturur. TH1 hücreleri, TH2 tarafından üretilen IL–10 ile inhibe olurlar. Aktive TH1 hücreleri ayrıca hedef hücreler üzerinde bulunan **Fas** ile ilişkiye giren **FasL** da eksprese ettiğinden hedef hücrenin apoptozuna neden olur.

TH1 yanıtı genellikle ilk oluşan yanıttır (1 rakamı, ilk olduğunu ifade eder) ve lokal yanıtları kuvvetlendirir. Bu yanıt sıklıkla enfeksiyonun erken döneminde gelişmektedir. TH1 yanıtı, makrofajları, NK hücrelerini ve CD8 sitotoksik T hücrelerini aktive ederek lokal inflamatuar reaksiyonları ve geç tip aşırı duyarlılık (DTH; delayed-type hypersensitivity) reaksiyonlarını artırır. Ayrıca IL–2 üretimi ile B ve T hücrelerinin çoğalmasını stimüle ederek immün yanıtın büyümesini sağlar. TH1 yanıtının stimüle ettiği inflamatuar yanıtlar ve antikorlar, intraselüler enfeksiyonların (virüs, bakteri ve parazit enfeksiyonları) ve mantar enfeksiyonlarının elimine edilmesinde büyük önem taşımaktadır; ancak aynı zamanda hücreye bağımlı otoimmün inflamatuar hastalıklar (örn. Multipl sklerozis, Crohn hastalığı, romatoid artrit) ile de ilişkilidir.

Antibakteriyel yanıtların güçlendirilmesinde TH17 hücrelerinin de rolü vardır. Bunlar CD4 yardımcı T hücreleri olup, IL–12 yerine IL–23 veya IL–6 + TGF-β tarafından stimüle edilirler. IL–23, IL–12 sitokin ailesinde yer almaktadır. TH17 hücreleri, kronik inflamasyonla ilişkili olan IL–17, IL–6 ve TNF-α gibi sitokinler ve inflamatuar yanıtı artırmak için IFN-γ yerine proinflamatuar kemokinler üretirler. TH17 yanıtı ayrıca, TGF-β ile kendilerini zararlı TH1 yanıtına karşı koruyan özel bölgelerin de (örneğin, göz) korunmasını sağlar.

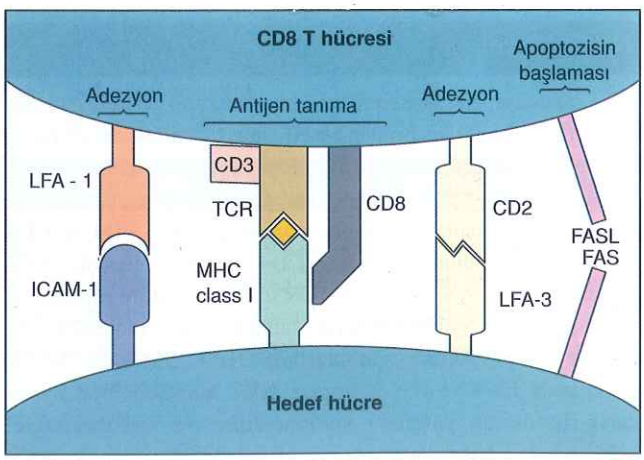
TH2 yanıtı ise daha sonra oluşmakta (2 rakamı, ikinci olduğunu ifade eder) ve sistemik etki göstermektedir. Doğal yanıttan IL–12/IFN-γ sinyalinin alınamadığı durumlarda ortaya çıkan TH2 yanıtı, daha sonra IL–4 etkisiyle devam ettirilir. TH2 hücrelerinin gelişimi IFN-γ tarafından inhibe edilmektedir. TH2 yanıtı, enfeksiyon sırasında daha geç uyarılır; zira antijenin lenf düğümlerine ulaşarak DH'ler, makrofajlar ve B hücreleri ile sunulması zaman almaktadır. Yüzeylerinde özgül antikor eksprese eden B hücreleri antijeni yakalar, parçalar (işler) ve TH2 hücrelerine sunar. Böylece aynı antijen için özgül olan yardımcı T hücreleri ile B hücrelerinin çoğalmalarını ve klonal olarak genişlemelerini stimüle ederek antijene özgül safhayı başlatmış olurlar. TH2 hücreleri hümoral (sistemik) yanıtı destekleyen IL–4, IL–5, IL–6 ve IL–10 sitokinlerini salgılamaktadır. Bu sitokinler B-hücre farklılaşmasını stimüle ederler ve immünoglobulin genlerinde delesyonların oluşmasına yol açarak IgM ve IgD üretiminin IgG alt tipleri, IgE veya IgA üretimine değişmesini (class switching) sağlarlar. TH2 yanıtı inflamatuar ve otoimmün hastalıkların gelişimini sınırlandırabilir, ancak koruyucu TH1 yanıtını zamanından önce kapatarak intraselüler enfeksiyonların (örn. *Mycobacterium leprae*) alevlenmesine neden olabilir.

TH3 hücreleri, IgA üreten B-hücre farklılaşmasına yol açan IL–5 ve TGF-β (transforming growth factor-beta) üretmeleri ile karakterizedir. Bu hücreler ayrıca, besinlerdeki proteinlere karşı tolerans gelişiminde de önem taşırlar. TGF-β, TH1 ve TH2 hücrelerinin etkisini inhibe ederek toleransın oluşumunu sağlar.

$CD4^+CD25^+$ eksprese eden regülatör T (Treg) hücreleri, antijene özgül süpresör hücrelerdir. Bu hücreler TGF-β ve IL–10 üreterek otoimmün yanıtların gelişmesini önlerler; T-hücre yanıtlarının kontrol altında tutulmasına yardımcı olurlar ve bellek hücre gelişimini artırırlar.

CD8 T Hücreleri

CD8 T hücreleri, sitotoksik T lenfositler (CTL) ve süpresör hücreleri içermektedir. CTL, TH1 yanıtının bir parçası olup virüsle enfekte hücrelerin ve tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında büyük önem taşır. CD8 T hücreleri aynı zamanda TH1-benzeri sitokinler de salgılayabilirler. Süpresör hücreler ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır.



Şekil 11–12. CD8 sitotoksik T lenfositi (CTL) ile hedef hücre arasındaki etkileşim. Fas-FasL ilişkisi apoptozisi başlatır. ICAM–1: Hücreler arası (interselüler) adezyon molekülü 1. *(Roitt I, et al: Immunology, 4th ed. St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır)*

CTL yanıtı, naif CD8 hücrelerinin lenf düğümlerinde CD4 T hücrelerinin salgıladığı IL–2 tarafından stimülasyonu ve DH'ler tarafından yapılan ve makrofajlarca kuvvetlendirilen antijene özgül aktivasyonuyla başlar (Şekil 11–12). CD8 T hücrelerine antijenin sunumu, virüsle enfekte bir APC tarafından yapılabileceği gibi, enfeksiyon ya da tümör bölgesinde DH'nin kazandığı bir antijenin çapraz sunumu ile de yapılabilir. Aktive olan CD8 T hücreleri bölünürler ve olgun CTL'e farklılaşırlar. Farelerin bir virusla enfekte edilmesini takiben özgül CTL sayısında 100.000 kata kadar artış olabileceği saptanmıştır. Aktive olan CTL, hedef hücresini bulduğunda ona sıkıca bağlanır. Bu bağlanmada TCR ile antijen taşıyan MHC sınıf I moleküllerinin birleşmesinin yanı sıra, her iki hücrenin yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin etkileşimi de önemlidir (hücrelerin bağlanması, bir fermuarın kapanmasına benzer şekilde olur). Bağlanma sonrası T hücresindeki **granüller** [toksik moleküller, **granzimler (esterazlar)** ve por oluşturan protein (**perforin**) içeren yapılar] temas bölgesine giderek içeriklerini T hücre ile hedef hücre arasındaki kovuğa (**immün sinaps**) boşaltırlar. **Perforin**, hedef hücre membranında delikler oluşturur ve granül içeriğinin hücreye girerek **apoptozu (programlanmış hücre ölümü)** indüklemesini sağlar. CD8 T hücreleri ayrıca, yüzeylerindeki **FasL** ile hedef hücre üzerindeki **Fas** proteinine bağlanarak da apoptozu başlatabilirler. FasL, TNF protein ailesinin; Fas ise TNF reseptör proteinleri ailesinin birer üyesidir. Apoptoz, hedef hücre DNA'sının yaklaşık 200 baz çiftlik farklı parçalara ayrılması ve iç membranların harabiyeti ile karakterizedir. Sonuçta hücreler küçülerek makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından kolayca fagosite edilebilen apoptotik cisimcikler haline gelir. Apoptoz, nötrofil aktivasyonu ve ileri doku harabiyetinin olduğu nekrozun aksine hücre ölümünün temiz bir şeklidir. TH1 CD4 T hücreleri ile NK hücreleri de FasL eksprese ettiklerinden hedef hücrelerde apoptozu başlatabilirler.

Süpresör T hücreleri, inhibitör sitokinler üreterek ve diğer mekanizmalarla yardımcı T hücre fonksiyonunun antijene özgül olarak regülasyonunu sağlarlar. CTL'e benzer olarak süpresör T hücreleri de MHC class I molekülleri ile ilişkiye girmektedirler.

NKT Hücreleri

NKT hücreleri, NK hücreleri ile T hücreleri arasında oluşmuş bir melez (hibrid) gibidir. Bunlar bir NK hücre belirleyicisi (NK1.1) ve bir T-hücre reseptörü (α/β TCR) eksprese ederler. Diğer T hücrelerinin aksine TCR repertuvarları son derece kısıtlıdır. Bu hücreler CD4 eksprese edebilirler, ancak çoğunda CD4 ve CD8 molekülleri bulunmamaktadır ($CD4^-$ $CD8^-$). Birçok NKT hücresinin TCR reseptörü, γ/δ TCR'e benzer olarak mikrobiyal glikolipidler ve glikopeptidlerde bulunan CD1 molekülleriyle ilişkiye girer. Aktive olduklarında NKT hücreleri büyük miktarlarda IL–4 ve IFN-γ salgılar. NKT hücreleri enfeksiyona karşı ilk oluşan yanıtlara yardımcıdırlar ve mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı korumada önemli rol oynarlar.

Sorular

1. Özgül moleküllerin önemi, genetik olarak bu molekülden yoksun (knockout) fare soylarının geliştirilmesi ya da insanda genetik yetmezlik hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalarla belirlenir. Aşağıdaki moleküller yönünden eksik olan farelerde hangi immün fonksiyonlarda bozukluk olacağını ve hangi hücrelerin etkileneceğini belirtiniz.
   a. MHC class I
   b. MHC class II
   c. TCR-γ/δ
   d. IL–2 reseptörü
   e. CD4
   f. B7–1 ve B7–2
   g. IFN-γ
   h. IL–1
   i. CD40L
2. Yardımcı T hücre yanıtlarının TH1 ve TH2 alt gruplarına ayrılması, immün sistemin işleyişinin anlaşılmasında en yararlı yaklaşımlardan birisidir. Aşağıda verilen durumların her birisinde doğacak sonuçlar ne olabilir?
   a) İntraselüler bir enfeksiyona (örn. *Mycobacterium leprae*) karşı TH1 yanıtından önce TH2 yanıtının başlaması
   b) Vajinal bir maya enfeksiyonuna (örn. *Candida albicans*) karşı kontrolsüz TH1 yanıtı
   c) Bir yeni doğanda IFN-γ'nın düşük düzeyi nedeniyle viral enfeksiyona (örn. Herpes simpleks virus) karşı yetersiz TH1 yanıtı
   d) İmmünizasyon için insan immün yetmezlik virüsü gp120 antijeninin tek başına verilmesinin yerine IL–2, GM-CSF ve IFN-γ karışımı ile birlikte verilmesi
3. Antijen sunumunun manüplasyonu, gelişecek olan immün yanıtı değiştirebilir ve yanıtın artmasına ya da inhibe olmasına yol açabilir. Gelişecek olan yanıt üzerinde aşağıdaki durumların sonuçları neler olabilir?
   a) TAP'ın blokajı
   b) Sabit zincir ekspresyonunun inhibisyonu
   c) β2-mikroglobulin eksikliği
   d) Lizozomal proteazların inhibisyonu

Kaynakça

Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007.

Akira S, Takeda K: Toll-like receptor signaling. Nat Rev Immunol 4:499-511, 2004.

DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease. Sunderland, Mass, Sinauer, 2007.

Janeway CA, et al: Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 6th ed. New York, Current Biology and Garland, 2004.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: Kuby Immunology, 6th ed. New York, WH Freeman, 2007.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.

Sompayrac L: How the Immune System Works, 2nd ed. Malden, Mass, Blackwell Scientific, 2003.

Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors. Annu Rev Immunol 21:335-376, 2003.

Trends in Immunology: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

12

Enfeksiyöz Etkenlere Karşı Bağışık Yanıt

Çeviren: Ali Kudret Adiloğlu

Bu kısma ait önceki bölümler farklı bağışıklık sistemi aktörlerinden ve özelliklerinden bahsetmişti. Bu bölüm, bu aktörlerin enfeksiyondan korunmadaki rollerinden, etkileşimlerinden, ve bağışık yanıt sonucu ortaya çıkabilecek immünopatojenik sonuçlardan bahsetmektedir. Bireyin yanıtının bileşenlerinin önemi çeşitli enfeksiyöz ajanlar için farklıdır (Tablo 12-1) ve bunların önemi genetik olarak eksik veya kemoterapi ile engellendiği durumlarda, hastalıklarda veya enfeksiyon (örn., kazanılmış immün yetmezlik sendromu [AIDS]) durumlarında bariz olmaktadır.

İnsan enfeksiyöz ajanlarla istilaya karşı üç ana çizgide korunmaktadır. Bunlar:

1. **Doğal engeller**, deri, mukus, fırçamsı epitel, mide asidi ve safra gibi, ajanın girişini kısıtlayıcı faktörler
2. **Doğuştan, antijen-özgül olmayan bağışık savunma,** ateş, interferon, kompleman, nötrofil, makrofaj, doğal öldürücü (NK) hücreleri gibi istilacıya karşı koyan hızlı yerel yanıtlar.
3. **Edinsel, antijen-özgül bağışık yanıt**, antikor ve T hücreleri, özellikle üstteki iki maddede belirtilen engelleri geçebilen istilacılara karşı koyar ve yok eder.

Enfeksiyonlara Karşı Bariyerler

Deri ve mukozal zarlar birkaç istisna hariç (örn., papillomavirus, dermatofitler['deri sever mantarlar']) çoğu enfeksiyöz ajanlara karşı bariyer görevini görür. Deri yüzeyindeki organizmalar ve yağ bezleri tarafından üretilen serbest yağ asitleri, terdeki laktik asit, düşük pH ve derinin göreceli kuru olması çoğu organizmanın hayatta kalabilmesi için uygun olmayan durumları oluşturur.

Bedenin açıklıklarını kaplayan mukozal epitel, mukus salgısı ve silia tarafından korunmaktadır. Örnek olarak, hava yolları, fırçamsı epitel hücreler tarafından ağza doğru devamlı süpürülen mukus ile kaplıdır. Havayoluyla giren büyük partiküller mukus tarafından yakalanırken alveollere ulaşan küçük partiküller (0.05-3 mikron arası), yani virüs veya bakteri büyüklüğündekiler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve havayolunun dışına taşınırlar. Bazı bakteri ve virüsler (örn., *Bordetella pertussis,* influenza virus), sigara dumanı ve diğer hava kirletici maddeler fırçamsı epitel hücrelerini hasara uğratarak temizleme mekanizmalarını sekteye uğratabilirler ve hastayı ikincil bakteriyel pnömoniye karşı duyarlı hale getirebilirler. Mukozal yüzeyde (ter, mukus ve tükürük) bulunan antimikrobiyal maddeler de (katyonik peptidler[defensinler], lizozim, laktoferrin ve sekretuvar IgA) koruma sağlarlar. Farklı defensinler bakteriyel viral ve fungal zarları harap edebilirler. Lizozim, gram-pozitif bakterilerin peptidoglikan tabakasının polisakkarit iskeletini parçalayarak bakterinin lizisine neden olur. Bir demir bağlayan protein olan laktoferrin, bakterileri, onların çoğalması için gerekli olan serbest demirden yoksun bırakır.

Midenin asidik ortamı, mesane, böbrekler ve bağırsaklardaki safra birçok virüs ve bakteriyi inaktive eder. İdrar akımı enfeksiyonun yerleşmesini engeller.

Vücut sıcaklığı ve özellikle **ateş**, birçok mikrobun çoğalmasını sınırlar veya önler. Bunun yanı sıra, bağışık yanıt yüksek sıcaklıklarda daha verimlidir.

Antibakteriyel Yanıtlar

Şekil 12-2 bakteriyel istilaya karşı koruyucu cevabın gelişimini resimlemektedir. Koruma, lokal bazda doğuştan ve enflamatuvar cevabın aktivasyonu ile başlatılır ve sistemik bazda akut faz ve antijen özgül yanıtla ilerletilir. Antibakteriyel cevabın özeti Kutu 12-1'de sunulmuştur.

Bağışık Yanıtın Aktivasyonu

Bakteriyel bileşenler, doğuştan antijen özgül olmayan protektif ve enflamatuvar bağışık yanıtın mükemmel aktivatörleridir (Kutu 12-

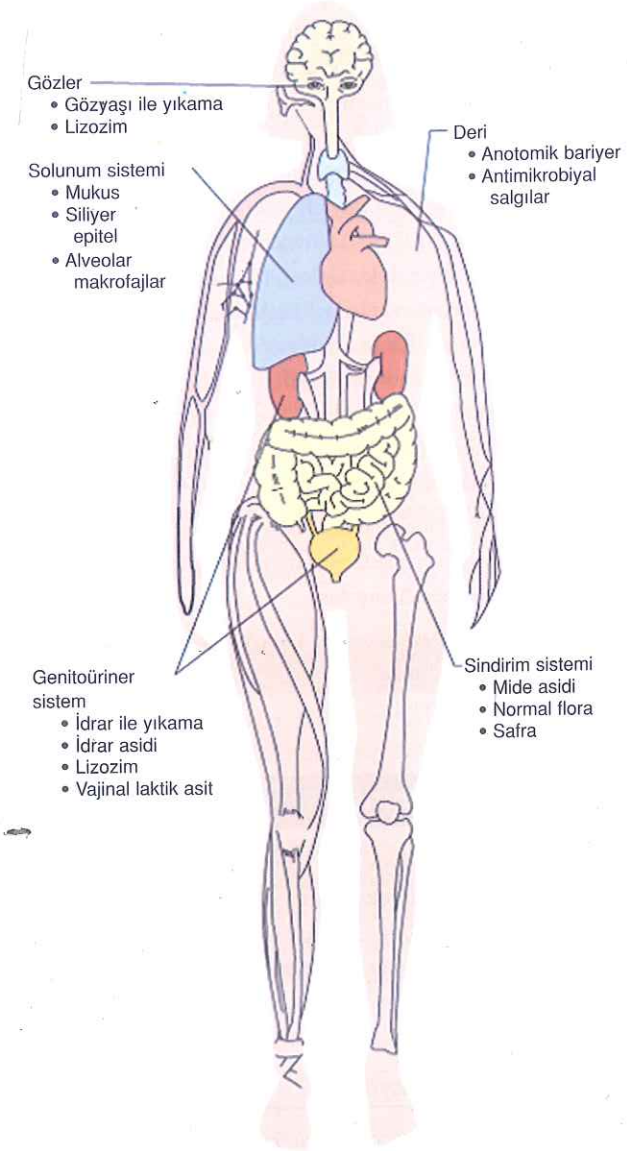
Tablo 12–1. Enfeksiyöz Ajanlara Karşı Antimikrobiyal Savunmanın Önemi

	Bakteriler	Hücreiçi Bakteriler	Virüsler	Mantarlar	Parazitler
Kompleman	+	–	–	–	–
Interferon-α/β	–	–	++++	–	–
Nötrofiller	++++	–	–	+	+
Makrofajlar	++	+++	++	++	+
NK hücreleri	–	–	+++	–	–
CD4 TH1, DTH	–	++	+++	+*	+
CD8 CTL	–	++	++++	–	–
Antikor	++	+	+	+	++ (IgE)†

CTL, sitotoksik T lenfositleri; NK, doğal öldürücü

** Makrofajların aktivasyonu ile*

† İmmünoglobulin E ve mast hücreleri özellikle kurtçuk enfeksiyonları için önemlidir.

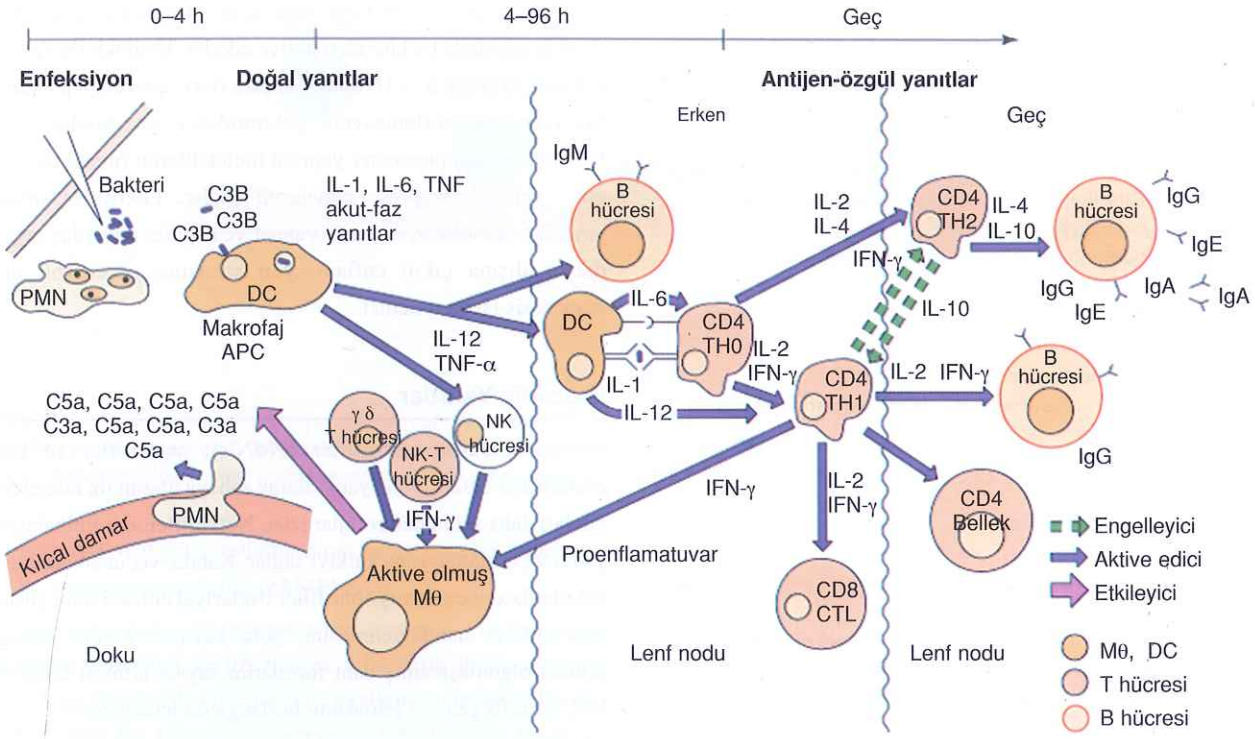


Şekil 12–1 İnsan vücudunun bariyer savunması.

Tablo 12–2. Özgül Olmayan Sıvısal Savunma Mekanizmaları

Faktör	İşlev	Kaynak
Lizozim	Bakteriyel peptidoglikanların hidrolizini katalize eder	Gözyaşı, tükürük, burun salgıları vücut sıvıları lizozomal granüller
Laktoferrin transferrin	Demire bağlanıp mikroorganizmalarla demir için yarışır	PMN'lerin özgül granülleri
Laktoperoksidaz	Birçok mikroorganizma için engelleyicidir	Süt ve tükürük
β-Lizin	Başlıca gram-pozitif bakterilere etkilidir	Trombositler normal serum
Kemotaktik faktörler	PMN, monositler ve diğer hücrelerin yönlendirilmiş göçünü indükler	
Properdin	Antikor yokluğunda komplemanı aktive eder	Normal plazma
Katyonik peptitler	Membranları harap eder, hücre transport aktivitelerini engeller	Polimorfonükleer granüller (defensinler)

PMNS, polimorfonükleer nötrofiller (lökositler)



Şekil 12–2 Antibakteriyel yanıtlar. İlk olarak, antijen özgül olmayan yanıtlar nötrofil (PMN) ve makrofajları (θ) çeker. Dendritik hücreler (DC) ve antijenler erken bağışık yanıtı (TH1 ve immunoglobulin M [IgM]) aktive etmek için lenf nodlarına ulaşırlar. Daha sonra, TH2 sistemik antikor yanıtlar ve hafıza hücreleri gelişir. Olayların süreçleri şeklin başında belirtilmiştir. CTL, sitotoksik T lenfositi; IFN, interferon; IL, interlökin; TNF, tümör nekroz faktörü.

2). Bakteriyel hücre duvarı (teikoik asit ve Gram-pozitif bakterilerin peptidoglikan parçaları) ve özellikle gram negatif bakteri hücre duvarının lipopolisakkarit (LPS) tabakası, hücre yüzeyinde bulunan Toll-benzeri algaçları da kapsayan patojen ilgili moleküler motif tanıma (PAMP: pathogen associated moleculer pattern recognition) algaçları ile (bakınız Tablo 11-1) ve sitoplazmik peptidoglikan algaçları NOD1 ve NOD2 ve kriyopirin ile tanınabilmektedir. Bu PAMP'ların makrofaj, Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler üzerindeki algaçlara bağlanması, sitokin üretimini (IL-1, IL-6 ve TNF) indükleyen kinaz yolaklarını, koruyucu bağışık yanıtı ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasını aktive eder. **LPS (endotoksin)**, TLR4 ve diğer PAMP algaçlarına bağlanır ve dendritik hücre, makrofaj, B hücreleri ve seçilmiş diğer hücrelerin (örn., endotel hücreler) çok güçlü aktivatörüdür. NK hücreleri, NKT ve dokularda bulunan γ/δ T hücreleri de sitokin salgılar, bağışık yanıt oluşturur ve hücresel yanıtı güçlendirirler.

Alternatif kompleman yolu (properdin), teikoik asit, peptidoglikan ve antikor eksikliğinde LPS ile aktive olabilir ve mannoz-bağlayıcı protein ile birlikte klasik kompleman yolunu aktive edebilir. Kompleman sistem aktivasyonu (bakınız Bölüm 10) çok erken ve önemli antibakteriyel savunmadır. Kompleman, enflamatuvar yanıtı aktive eder ve gram-negatif bakterileri ve daha düşük oranda gram-pozitif bakterileri (gram-pozitif bakterilerin kalın peptidoglikan tabakası lizisten korur) direkt olarak öldürebilir. Kompleman yolağının gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler tarafından aktive olması aşağıdaki koruyucu faktörlerin oluşumunu sağlar:

1. **Kemotaktik faktörler (C5a)** nötrofil ve makrofajların enfeksiyon sahasına çekimi için
2. **Anafilatoksinler (C3a ve C5a)** mast hücrelerinin, histamin salınımını ve böylece damarsal geçirgenliği arttırmak ve enfeksiyon sahasına girişe izin vermek
3. **Opsoninler (C3b)** bakteriye bağlanır ve fagositozu uyarır.
4. Bir B-hücresi aktivatörü (C3d)

Bir enfeksiyonda daha sonra ortaya çıkan antikorlar (**IgM veya IgG**) kompleman yanıtı klasik kompleman yolağını aktive etmek suretiyle geliştirirler.

Kemotaksis ve Lökosit Göçü

Kompleman bileşenleri (C3a, C5a) bakteriyel ürünler (örn., formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine [f-met-leu-met] ve kemokinler gibi enfeksiyon ve enflamatuvar cevaplar sonucu üretilen kemotaktik faktörler, nötrofil, makrofaj ve bağışık yanıt sonrası lenfositler için güçlü kemoattraktanlardır. Kemokinler, immün sistem hücreleri enfeksiyon sahasına yönlendiren kimyasal

Kutu 12–1. Antibakteriyel Yanıtların Özeti

Kompleman

Bakteriyel yüzeyler tarafından aktive edilen alternatif ve lektin yolları
Daha sonra antikor-antijen kompleksi ile aktive edilen klasik yol
Kemotaktik ve anafilotoksik proteinlerin (C3a, C5a) üretimi
Bakterilerin opsonizasyonu (C3b)
Gram-negatif bakterilerin öldürülmesinin indüklenmesi
B hücrelerinin aktivasyonu

Nötrofiller

Önemli antibakteriyel fagositik hücrelerdir.
Oksijen-bağımlı ve oksijen-bağımsız mekanizmalarla öldürürler.

Dendritik Hücreler

Sitokin ve IFN-α üretimi
Bağışık yanıtların başlatılması

Makrofajlar

Önemli antibakteriyel fagositik hücrelerdir
Oksijen-bağımlı mekanizmalarla öldürürler
İnterlökin salgılarlar: IL-1, IL-6 ve IL-12, tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve TNF-β ve IFN-α
Akut-faz ve enflamatuvar yanıtların aktivasyonu
Antijenin CD4 hücrelerine sunumu

T Hücreleri

T hücreleri
Bakteriyel ürünlere karşı γ/λ T hücresi yanıtı
Mikobakteriyel glikolipidlerin CD1 sunumuna doğal öldürücü (NK)-1 T-hücre yanıtı
Özellikle hücreiçi enfeksiyonlar olmak üzere TH1 CD4 yanıtlar bakterilere karşıdır.
TH2 CD4 yanıtlar antikor üretimi için önemlidir.
TH17 CD4 yanıt nötrofilleri aktive eder.

Antikor

Bakterinin yüzeysel yapılarına bağlanma (fimbria, lipoteikoik asit ve kapsül)
Bağlanmanın durdurulması
Fagositoz için bakterinin opsonizasyonu
Kompleman etkisinin indüklenmesi
Bakterinin temizlenmesinin indüklenmesi
Toksin ve toksik enzimlerin nötralizasyonu

Kutu 12–2. Koruyucu İmmün Yanıtları Aktive Eden Bakteriyel Bileşenler

TLR ve Diğer Algaçlar ile Direkt Aktivasyon

Lipopolisakkarit (endotoksin)
Lipoteikoik asit
Lipoarabinomannan
Glikolipid ve Glikopeptidler
Polianyonlar
N-formil peptidler
Peptidoglikan parçaları

C3a, C5a ve Diğer Yollar ile Kemotaksis

Peptidoglikan parçaları
Kompleman alternatif yolunun hücre yüzeyi ile aktivasyonu

olarak aydınlatılmış bir koşu yolu sağlayan yapışkan proteinlerdir ve aynı zamanda bu hücreleri aktive ederler. Kemokinler ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), kapillerleri çevreleyen endotel hücrelerinin (enflamasyon yakınındaki) ve oradan geçen lökositlerin komplementer yapışan moleküllerini (moleküler 'cırt-cırt' 'velcro') eksprese etmelerini sağlar. Lökositler sırasıyla yavaşlar, yuvarlanır, endotele yapışır ve kapiller duvardan geçerek damar dışına çıkıp enflamasyon sahasına geçer (bu olaya diapedesis [sızma] denir).

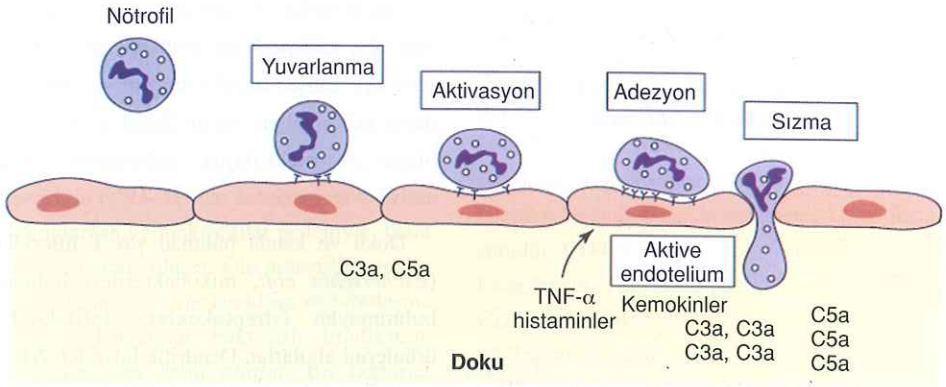
Fagositik Yanıtlar

Polimorfonükleer nötrofiller (PMN's), monositler ve bazen eosinofiller enfeksiyona yanıt olarak sahaya ulaşan ilk hücrelerdir; bunları daha sonra makrofajlar izler. **Nötrofiller** ana antibakteriyel yanıtı ve enflamasyona katkıyı sağlar. Kanda, vücut sıvılarında ve dokularda sayıca artmış nötrofiller bakteriyel enfeksiyonu gösterir. Nötrofillerin hareketlenmesini 'sola kayma'; kemik iliğinden salınan olgunlaşmamış bant formlarını sayıca artması takip eder (*sol*, nötrofil gelişim şemasının başlangıcını temsil eder).

Bakterilerin makrofajlar ve nötrofiller tarafından **fagosite** edilmesi üç basamakta olur: yapışma, içselleşme, ve sindirim. Bakterinin makrofaja yapışması için şu moleküller aracılık eder: bakteriyel karbonhidratlar için algaçlar (lektinler [özel şeker bağlayan proteinler]), fibronektin algaçlar, (özellikle *Staphylococcus aureus* için), kompleman (C3b) da dahil opsonin için algaçlar, mannoz bağlayan proteinler ve antikorun Fc parçası. Bağlanma sonrası; plazma zarının bir kısmı partikülü sarar ve mikroorganizma çevresinde fagositik vakuol oluşturur. Bu boşluk, vakuol bileşenlerinin sindirimi ve inaktivasyonunu sağlamak için birincil lizozom (makrofajlar) veya granüllerle (PMN'ler) birleşir.

Fagositik öldürme, granüller tarafından üretilen antimikrobiyal kimyasallara bağlı olarak oksijen-bağımlı ya da oksijen-bağımsız olabilir (Şekil 12-4). Makrofaj aktivasyonu, enfeksiyonun başlangıcında NK ve NKT hücreleri, daha sonra CD4 T hücreleri tarafından üretilen interferon-γ (IFN-γ) (en iyisi), granülosit-makrofaj koloni stimülan faktörü (GM-CSF), TNF-α ve lenfotoksin (TNF-β) tarafından indüklenir. Makrofaj aktivasyonu makrofajın içselleştirilmiş mikroorganizmaları öldürmesi için gereklidir.

Oksijen-bağımlı öldürme hidrojen peroksit ve diğer antimikrobiyal maddelerin oluşması ile sonuçlanan güçlü oksidatif patlama (burst) ile aktive olur (Kutu12-3). Sadece nötrofil içinde (makrofajda değil) **myeloperoksidazla** (fagolizozoma birleşirken primer granüller tarafından salınır) birlikte hidrojen peroksit, klorid iyonlarını, mikroorganizmaları öldüren hipoklorus iyonlarına çevirir. Nötrofiller ve aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen **nitrik oksit,** antimikrobiyel etkiye sahiptir ve



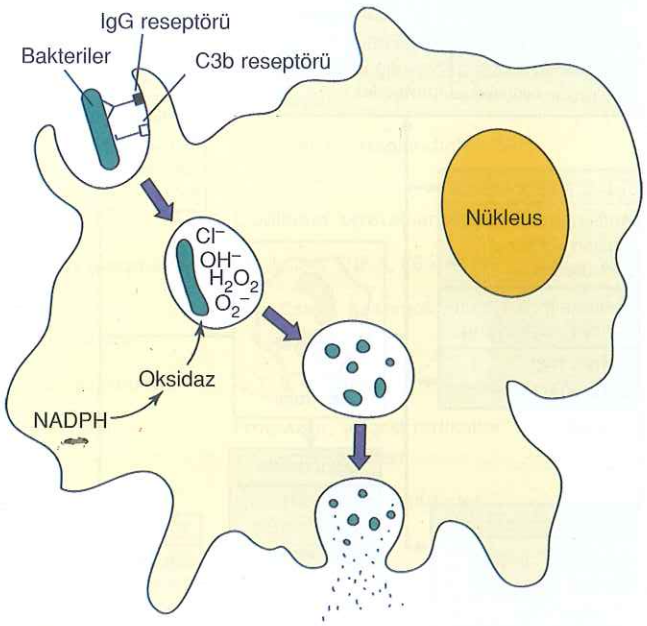
Şekil 12–3 Enflamatuvar işaretlere yanıt olarak nötrofil sızması. Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve kemokinler, enflamasyon çevresindeki endotel hücreleri üzerinde selektinlerin ve hücreler arası yapışma molekülünün (ICAM-1) ve nötrofil üzerindeki ligandlar olan integrinlerin, L-selektinin, ve LFA-1 (lökosit fonksiyonu-ilgili antijen)'in ekspresyonunu aktive ederler. Nötrofil, yolunu, endotelden geçerek buluncaya kadar endotele artan sıkılıkta bağlanır.

enflamatuvar ve diğer yanıtları arttıran ikinci ana ulak moleküldür (siklik adenozin monofosfat [cAMP] gibi).

Nötrofiller, katyonik protein (örn., katepsin G) ihtiva eden azurofilik garanüller ve lizozom ve laktoferrin ihtiva eden özel granüllerin fagozomla birleşmesi ile **oksijen-bağımsız öldürmeyi** kontrol eder. Bu proteinler gram-negatif bakterilerin hücre zarı bütünlüklerini bozarak öldürürler. Bu proteinler esas olarak oksijen bağımlı mekanizmalarla öldürülen gram-pozitif bakterilere karşı daha az etkilidirler.

Nötrofiller, enflamasyona birkaç yoldan katılırlar. Damarsal geçirgenliği artıran lökotrien ve prostaglandinleri salgılarlar, bu da şişlik (ödem) ve ağrı algaçlarının uyarılmasına neden olur. Ek olarak, fagositoz esnasında granüller muhteviyatlarını sızdırabilirler bu da doku hasarına neden olur. Nötrofiller kısa yaşarlar ve ölü nötrofiller **pus** (irin) oluştururlar.

Doku makrofajlarına ek olarak, splenik makrofajlar özellikle kapsüllü bakterilerin kandan temizlenmesi için önemlidir. Asplenik (doğumsal veya cerrahi) bireyler pnömoni, menenjit, ve *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* ve diğer kapsüllü bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara yüksek derecede duyarlıdır.



Şekil 12–4 Bakterinin fagositozu ve öldürülmesi. Bakteriler, fagositlere direkt olarak bağlanır veya fagositler tarafından alımını ve fagositlere yapışmasını indükleyen mannoz bağlayan protein, IgG ve/veya C3b algaçları ile opsonize edilir. Fagozom içerisinde, oksijen-bağımlı veya oksijen-bağımsız yollar bakteriyi öldürüp parçalarlar. NADPH, nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat'ın indirgenmiş formu.

Sitokin Uyarımlı Bağışık Yanıtlar

LPS ve diğer bakteri hücre duvarı bileşenleri interlökin IL-1, IL-6, TNF-α ve kemokinler sentezlemek üzere makrofaj ve olgunlaşmamış dendritik hücreleri uyarır. Bu sitokinler **endojen pirojenlerdir** çünkü **ateş** yükselmesini uyarırlar ve makrofaj aktivasyonu ve akut-faz yanıtını uyararak enflamatuvar yanıtı güçlendirirler. **Akut faz yanıtı** (Kutu 12-4) IL-1, IL-6, TNF-α, enflamasyon, doku hasarı, prostaglandin E2, ve enfeksiyonla ilgili interferonlarla tetiklenir (Kutu 12-5). Akut faz yanıtı ateş, anoreksi, uyku hali, metabolik değişiklikler ve protein üretimi gibi

Kutu 12–3. Fagolizozomun Antibakteriyel Bileşenleri

Oksijen-Bağımlı Bileşenler
Hydrogen peroksit: NADPH oksidaz ve NADH oksidaz
Süperoksit
Hidroksil radikalleri (•OH^-)
Aktive olmuş halidler (Cl^-, I^-, Br^-): myeloperoksidaz (nötrofil)
Nitroz oksit
Oksijen-Bağımsız Bileşenler
Asitler
Lizozom (bakteriyel peptidoglikanı parçalar)
Laktoferrin (demiri bağlar)
Defensinler ve diğer katyonik proteinler (membranları harap eder)
Proteazlar, elastazlar, katepsin G

Kutu 12-4. Makrofajlardan Sekrete Edilen ve Vücuda Koruyucu Etkisi Olan Ürünler

Akut faz sitokinleri: IL-6, TNF-α ve IL-1 (endojen, pirojen)
Diğer sitokinler: IL-12, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, interferon-α
Sitotoksik faktörler
Oksijen metabolitleri
Hidrojen peroksit
Süperoksit anyonlar
Nitrik oksit
Hidrolitik enzimler
Kollajenaz
Lipaz
Fosfataz
Kompleman bileşenleri
C1'den C5'e
Properdin
Faktörler B, D, H ve I
Koagülasyon faktörleri
Plazma proteinleri
Arasidonit asit ara ürünler
Prostaglandin
Tromboksan
Lökotrienler

CSF, koloni stimulan faktör; G, granülosit; IL, interlökin; M, makrofaj TNF, tümör öldürücü faktör

konak savunmasını destekleyen değişimleri uyarır. Üretilen ve seruma salınan akut faz proteinleri; C-reaktif protein, kompleman bileşenleri, koagülasyon proteinleri, LPS bağlayıcı protein, transport proteinleri, proteaz inhibitörleri, ve bağlayıcı proteinlerdir. **C-reaktif protein**, çok sayıda bakteri ve mayanın polisakkaritleri ile kompleks oluşturup kompleman yolunu aktive eder, ve bu organizmaların vücuttan daha büyük fagositoz yoluyla atılmasını kolaylaştırır. Akut-faz proteinleri, enfeksiyona karşı olan doğal yanıtı kuvvetlendirir, ancak bunların sepsis (endotoksin tarafından uyarılır) sırasında çok miktarda üretimi şok gibi ciddi problemlere neden olabilir.

Kutu 12-5. Akut Faz Proteinleri

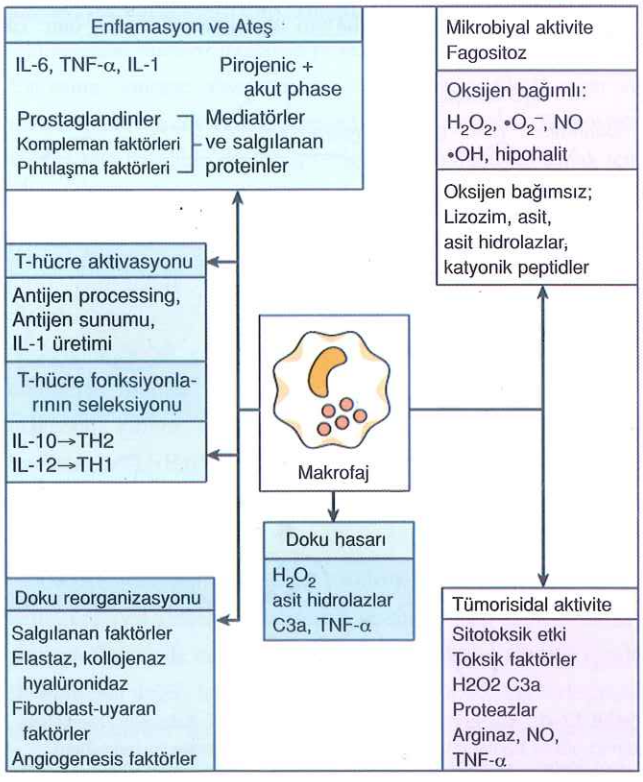
α_1-Antitripsin
α_1-Glikoprotein
Amiloidler A ve P
Antitrombin III
C-reaktif protein
C1 esteraz inhibitor
Kompleman C2, C3, C4, C5, C9
Seruloplazmin
Fibrinojen
Haptoglobin
Orosomukoid
Plazminojen
Transferrin
Lipopolisakkarit-bağlayıcı protein
Mannoz-bağlayıcı protein

Olgunlaşmamış dendritik hücrelerin, makrofajların, ve makrofaj serisinden diğer hücrelerin, bakteri ve antijen fagositozu yanı sıra antijen-özgül olmayan ve antijen-özgül yanıt geçişi de dahil, farklı rolleri vardır (Şekil 12-5). Olgunlaşmamış dendritik hücre ve makrofajlar enfeksiyon sahasındaki NK hücre aktivasyonuna neden olan IL-12'yi üretir ve TH1 yanıt oluşturur.

Doku ve kanda bulunan γ/δ **T hücreleri,** bazı bakterilerde (*Escherichia coli*, mikobakteriler) bulunan fakat bazılarında bulunmayan (streptokoklar, stafilokoklar) fosforile amin ürünlerini algılarlar. Dendritik hücreler, **NK1-T** hücrelerini aktive etmek için bakteriyel glikolipidleri sunarlar. Bu T ve NK hücreleri, sitokinlerin koruyucu TH1 döngüsünü ve lokal hücresel enflamatuvar reaksiyonları etkilemek için makrofaj ve dendritik hücreyi aktive eden IFN-γ üretir.

Akut Enflamasyon

Akut enflamasyon, ilk odağından yayılımını önleyen ve takip eden özgül bağışık yanıtlar için sinyal üreten erken savunma mekanizmasıdır. Akut enflamasyonun 3 ana mekanizması vardır: (1) Kan akımının artması için kılcal damarların genişlemesi; (2) Dolaşımdan sıvı, plazma proteinleri ve lökositlerin kaçışına izin



Şekil 12–5 Makrofajların ve makrofaj ailesinin üyelerinin bir çok fonksiyonları. IL, interlökin; TNF, tümör nekroz faktörü. *(Roitt, et al: Immunology, 4th ed. St. Louis, Mosby'den alınmıştır.)*

vermek için mikrovasküler yapının geçirgenliğinin artması; (3) Nötrofillerin toplanması, hasar yerinde sayıca çoğalması ve enfeksiyona yanıt oluşturması.

Enflamatuvar yanıt yararlı olmasına karşın, ağrı, kızarıklık, ısı ve şişlik ile seyreder ve doku hasarına da yol açabilir. Enflamasyonun mediyatörleri Tablo 12-3'te listelenmiştir. Doku hasarı, bir yere kadar kompleman ve makrofajlar nedeniyle, fakat ağırlıklı olarak nötrofiller nedeniyle oluşur. Ölü nötrofiller **pus**'ın (püy) ana bileşenidir. Doku hasarı ile uyarılan kinin ve pıhtılaşma faktörleri (örn., faktör 12[Hageman Faktörü], bradikinin, fibrinopeptidler) de enflamasyona dahil olurlar. Bu faktörler damar geçirgenliğini arttırırlar ve lökositler için kemotaktiktirler. Araşidonik asit metabolizmasının ürünleri de enflamasyona etki ederler. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 5- lipooksijenaz, araşidonik asiti sırasıyla, akut enflamasyona her yönüyle aracılık eden **prostaglandinler** ve **lökotrienlere** çevirir. Enflamasyonun seyri, özellikle C-reaktif protein (24-48 saat içerisinde 1000 kat artabilir) ve serum amyloid A gibi akut faz proteinlerinin hızlı artışıyla izlenebilir.

Bakteriyel İstilaya Karşı Antijen-Özgül Yanıt

Bakterinin içleştirilmesi ve bakteriyel bileşenler tarafından TLR'lerin uyarılması için olgunlaşmamış dendritik hücreler (iDC) olgunlaşmış (matür) dendritik hücrelere (DC) dönüşür, fagositoz etme istekleri azalır ve içleştirdikleri antijeni T hücrelerine sunmak için metabolize edip lenf nodlarına taşırlar (Şekil12-2 ve Şekil 12-6'ya bakınız). Fagosite edilmiş proteinlerden (ekzojen kaynaklı) üretilen antijenik peptidler (11 den fazla amino asit) klas II major histokompatibilite kompleks (MHC) moleküllerine bağlanır ve antijen sunan hücrelerce (APC'ler) naif CD4 TH0'lara sunulur. CD4 T hücreleri (1) T hücre antijen algacı ile MHC II kompleksinde antijenik peptid ve CD4, (2) T hücreleri üzerindeki CD28 molekülleri ile DC hücreleri üzerindeki B7 moleküllerinin etkileşimi ile elde edilen co-stimulatuvar sinyaller ve (3) DC tarafından üretilen IL-1, IL-2 ve diğer sitokinlerin kombinasyonu ile aktive olurlar.

Buna ek olarak, naif T hücrelerinin aktivasyonuna izin vermek için, DC tarafından sentezlenen IL- 6, $CD4^+CD25^+$ regülatuvar T hücreleri tarafından sentezlenen baskılayıcı sitokinleri (transforming growth factor –β (TGF-β) ve IL-10) engeller. TH0 hücreleri IL-2, IFN-γ ve IL-4 salgılar. Eşzamanlı olarak, DC'lerin yüzeyine yapışık olan veya serbest antijenler, antijene spesifik olan yüzey IgM ve IgD eksprese eden B hücreleri ile etkileşime girer ve hücreyi büyümesi ve IgM sentezlemesi için aktive eder. Mikrobiyal hücre duvarı polisakkaritleri ve özellikle LPS ve komplemanın C3d bileşeni, B hücrelerini aktive eder ve özgül IgM antikor cevabını indükler.

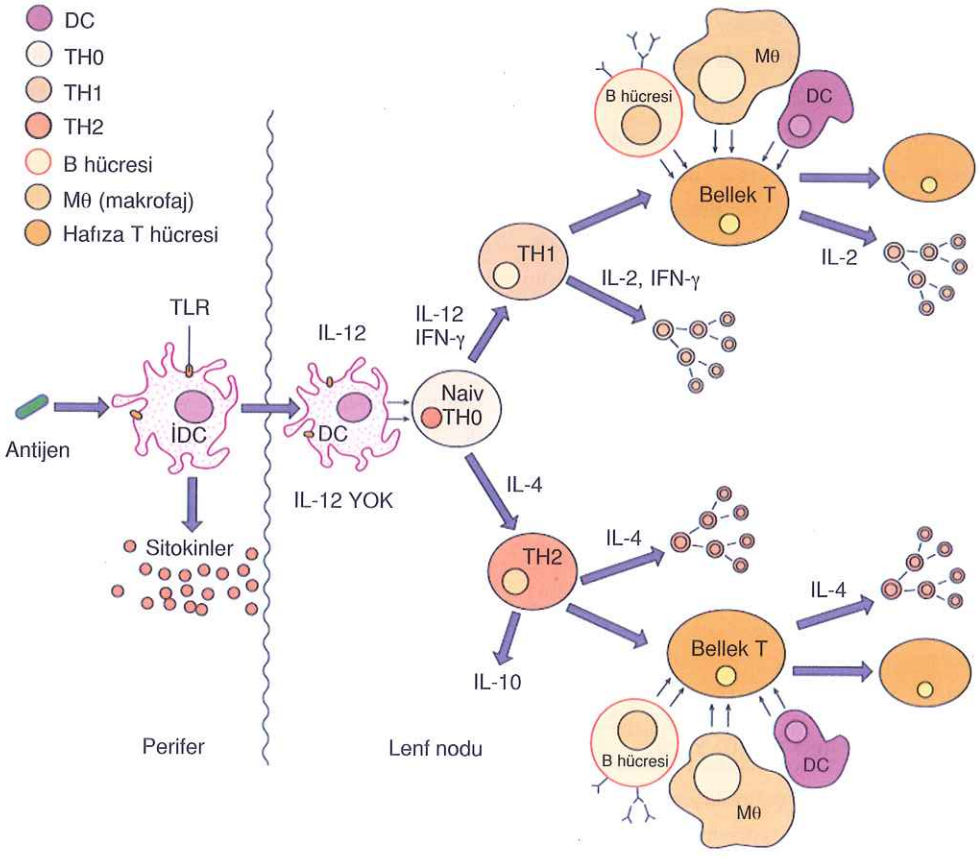
TH0 hücrelerinin TH1 hücrelerine dönüşümü, IL-12 tarafından indüklenir ve IFN-γ ile kuvvetlendirilir. **CD4 TH1 T hücreleri** (1) bağışık yanıtı (makrofajların IFN-γ tarafından aktivasyonu gibi) genişletmek için T ve B hücrelerinin çoğalmasını (2) B hücrelerinin, kompleman-bağlayan antikorlar (IgM, sınıf değişimi ile IgG) üretmesini indükler ve kuvvetlendirir. Bu yanıtlar antibakteriyel savunmanın erken safhaları için önemlidir. TH1 yanıt, antikordan saklanabilen mikobakteriler ve hücreiçi bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele için esastır. IFN-γ, enfekte hücreleri öldürmek için makrofajları ve diğer enflamatuvar süreçleri aktive eder. Mikrobiyal (mikobakteriyel veya histoplazmik) antijen eksprese eden makrofajlar ile CD4 TH1 hücrelerinin kronik olarak uyarımı ve IFN-γ üretimi, diğer makrofajların enfeksiyonu çevreleyen dev hücrelere ve epiteloid hücrelere dönüşmesini sağlayabilir. *CD8 hücreleri antibakteriyel bağışıklık için çok önemli değildir.*

CD4 TH2 T-hücre yanıtları, uç bölgelerdeki lenf nodlarında ve IL-12 yokluğunda oluşur. Bu yanıtlar, dendritik hücreler tarafından ve sonrasında antijenin B hücresi tarafından sunulması ile başlatılır. Antijenin B hücresi yüzeyindeki antikora bağlanması, B hücrelerini aktive eder ve aynı zamanda antijenin içeri alımını, işlenmesini ve sınıf II MHC molekülleri üzerindeki antijenik peptidlerin CD4 TH2 hücrelerine sunumunu indükler. TH2 hücreleri, IgG üretimini hızlandıran ve başka faktörler de etkili olmak üzere IgE veya IgA üretimini arttıran IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, ve IL-13 üretir. TH2 yanıtı aynı zamanda, B hücrelerinin,

Tablo 12–3. Akut ve Kronik Enflamasyonun Aracıları

Etki	Araç
Akut Enflamasyon	
Artmış damar geçirgenliği	Histamin, bradikinin, C3a, C5a, lökotrien, P maddesi
Vazodilatasyon	Histamin, prostaglandinler, PAF, nitrik oksit
Ağrı	Bradikinin, prostaglandinler
Lökosit yapışması	LTB4, IL-1, TNF-α, C6a
Lökosit kemotaksis	C5a, C3a, IL-8, Kemokinler, PAF Lökotrien B4
Akut-faz yanıtları	IL-1, IL-6, TNF-α
Doku hasarı	Proteazlar, serbest radikaller, NO, nötrofil granül içerikleri
Ateş	IL-1, TNF, prostaglandinler
Kronik Enflamasyon	
T hücreleri, makrofajlar ve akut faz işlemlerinin aktivasyonu	T hücre (IFN-γ, TNF) ve makrofajlar (IL-2, TNF-a, IL-12) sitokinler

From Novak R: Crash Course Immunology. Philadelphia, Mosby, 2006.



Şekil 12–6 Özgül bağışık yanıtların başlatılması ve genişletilmesi. Enfeksiyon sahasındaki olgunlaşmamış dendritik hücreler, Toll-benzeri algaçları vasıtası ile aktive olmak için ve antijen özgül yanıtı başlatıp antijeni naif T hücrelerine sunmak ve lenf nodlarına göç etmek için bakteri, bakteri artıkları ve bakteriyel bileşenlere gereksinim duyarlar. İkincil ve hafıza yanıtı esnasında, bağışık yanıtı başlatmak için, B hücreleri, makrofajlar ve DC antijen sunabilirler.

antikor fabrikaları olan plazma hücrelerine dönüşümünü indükler. **$CD4^+CD25^+$ regülatuvar T hücreleri** TH1 ve TH2 yanıtları azaltır ve antijen-özgül hücrelerin hafıza hücrelerine dönüşmesini indükler.

Antikorlar, hücredışı bakteriler ve reenfeksiyonlara karşı birincil koruma araçlarıdır. Antikor, kompleman aktivasyonunun indüklenmesi, bakterinin fagositoz için opsonizasyonu, bakteriyel yapışmanın önlenmesi, ekzotoksinlerin (tetanospazmin ve botulinum toksini gibi) ve bakteriler tarafından üretilen diğer sitotoksik proteinlerin (yıkıcı enzimler gibi) nötralizasyonu (inaktivasyonu) için önemlidir. İnaktive ekzotoksinler ile yapılan aşı bağışıklaması ekzotoksinlerin potansiyel olarak öldürücü etkilerine karşı birincil korunma yoludur.

IgM antikorları antibakteriyel yanıtın başlarında üretilir. Bakteriye bağlanmış olan IgM, klasik kompleman yolağını aktive eder be bu sayede hem enflamatuvar yanıtları hem de bakterilerin direkt olarak öldürülmesini indükler. IgM'nin büyük boyutlarda olması, dokulara yayılımını sınırlar. Bağışık yanıtın ilerleyen vakitlerinde, T-hücresi yardımı, B hücre farklılaşmasını ve IgG sentezlemek üzere immünoglobulin sınıf değişimini indükler. **IgG** antikorları, özellikle tekrar eden enfeksiyonlarda ana antikordur. IgG4 haricindeki IgG antikorları, komplemanı sabitleyip, makrofajlar üzerindeki Fc algaçlar aracılığı ile bakterinin fagositoz ile alımını indükler. **IgA** üretimi, TH2 sitokinler ve diğer faktörlere ihtiyaç duyar. IgA, birincil salgısal antikordur ve mukozal zarların korunması için önemlidir. Salgısal IgA, IgA nın etkileşimi ve mukozal epitel hücrelerden geçişini sağlayan salgısal bileşene sahiptir. IgA, bakterinin ve toksinlerinin epitel yüzeylere bağlanmasını engeller.

Bakteriyel enfeksiyonlara karşı olan birincil antijen-özgül yanıtın oluşması en az 5-7 gün sürer. DC'lerin lenf noduna gidişi 1-3 gün alabilir. Bunu, aktivasyon, genişleme ve yanıtın olgunlaşması izler. Enfeksiyonla tekrar karşılaşıldığında, sadece hafıza T hücreleri değil hafıza B hücreleri de, DC, makrofaj veya B hücreleri tarafından sunulan antijen sunumuna hızlıca yanıt verebilir, ve bu ikincil yanıt 2-3 gün içerisinde oluşur.

Bakteriyel İmmünopatogenez

Enflamatuvar ve akut faz yanıtların aktivasyonu belirgin doku ve sistemik hasara yol açabilir. IL-1, IL-6 ve TNF-α lokal enfeksiyonlara karşı koruyucu yanıtlar oluşturmasına rağmen, aynı yanıtlar sistemik enfeksiyon tarafından aktive edilirse hayatı tehdit edebilen forma dönüşebilir. Dalak ve karaciğerdeki

makrofajların endotoksinle aktive edilmesi, hemodinamik yetmezlik, şok ve ölümle seyredebilen sepsis bulgularına yol açan TNF-α salınımını indükler (Bölüm 18'e bakın). İnsan proteinleri ile ortak belirteçleri paylaşan bakteriyel antijenler doku hasarını başlatabilir (streptokokkal glomerülonefrit ve romatizmal ateş sonrası oluşan antikorlar gibi). CD4 T hücrelerinin **süperantijenler** (*S. aureus*'un toksik şok sendromu toksini gibi) tarafından nonspesifik aktivasyonu büyük miktarda sitokin üretimine ve sonunda çok miktarda T hücresinin ölümüne yol açar. Ani ve yüksek miktarda sitokin salıverilmesi ('sitokin tufanı') şok ve ağır doku hasarına yol açabilir (toksik şok sendromu gibi) (Bölüm 18'e bakınız).

Bakterilerin Bağışık Yanıtlardan Kaçışı

Bakterilerin konak-koruyucu yanıttan kaçışı için kullandıkları yollar 18. bölümde virülans faktörleri başlığı altında tartışılmıştır. Bu yollar: (1) fagositoz ve fagosit içindeki öldürmenin engellenmesi, (2) kompleman fonksiyonlarının etkisiz hale getirilmesi, (3) IgA'nın parçalanması, (4) hücre içi büyüme (antikordan sakınma) ve (5) bakteriyel antijen görünümünde değişmedir. Mikobakteriler ile sınırlı olmamakla birlikte bazı bakteriler (*Listeria* ve *Brucella* türleri de) makrofajlar içinde yaşayıp çoğalabilmekte ve bu hücreleri konakta yayılabilmek için rezervuar ve transport sistemi olarak kullanabilmektedir. Buna karşın, sitokin ile aktive olmuş makrofajlar hücre içi patojenleri öldürebilirler.

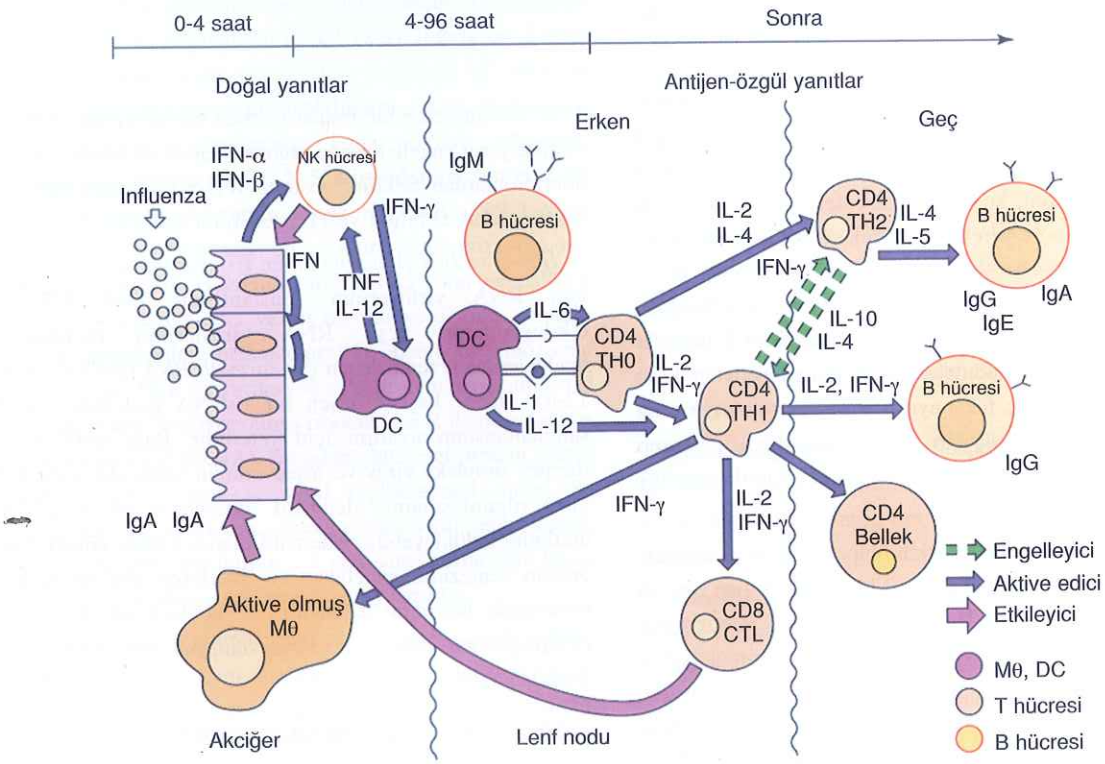
Antiviral Yanıt

Viral Enfeksiyonlara Karşı Konak Savunması

Bağışık yanıt, viral enfeksiyonların kontrolünde en iyi, çoğu durumda ise, tek araçtır (Şekil 12.7). Ne yazık ki, birçok viral enfeksiyonda aynı zamanda da patogenezin kaynağıdır. Sıvısal ve hücresel bağışık yanıtlar antiviral bağışıklık için önemlidir. Bakteriyel enfeksiyonun tersine, bir viral enfeksiyonda bağışık yanıtın nihai hedefi hem virüsü hem de virüsü taşıyan veya içinde virüs replike olan hücreyi yok etmektir. NK hücreleri, CD4 TH1 yanıt ve CD8 sitotoksik öldürücü hücreler, bakteriyel enfeksiyonlara nazaran, viral enfeksiyonlarda daha önemlidir. Enfeksiyonun sonlandırılamaması kalıcı kronik enfeksiyonlara ya da ölüme yol açabilir.

Doğal Savunma

Vücut sıcaklığı, ateş, interferonlar ve diğer sitokinler, mononükleer fagositik sistem ve NK hücreleri viral enfeksiyona karşı yerel ve hızlı yanıt oluşturur ve aynı zamanda spesifik bağışık yanıtı aktive eder. Sıklıkla, özgül olmayan yanıtlar viral



Şekil 12–7 Antiviral yanıtlar. Virüse karşı yanıt (örn., influenza virüsü) interferon üretimi ve etkisi ve NK hücreleri ile başlar. Antijen-özgül bağışıklığın aktivasyonu, CD8 sitotoksik T lenfositlerin antiviral yanıttaki önemleri haricinde, antibakteriyel yanıta benzer. Olayların süreci şeklin üstünde belirtilmiştir. APC, antijen sunan hücre; HLA, insan lökosit antijeni; IFN, interferon; Mθ, makrofaj; NK, doğal öldürücü; TNF, tümör nekroz faktörü.

enfeksiyonu kontrol etmek için yeterlidirler ve böylece semptomların ortaya çıkmasını engellerler.

Viral enfeksiyonlar, enfekte hücrelerden, olgun olmayan dendritik hücrelerden ve makrofajlardan interferon ve sitokin (TNF, IL-1 gibi) salınımını indükler. Viral RNA, DNA ve bazı viral glikoproteinler, membrana bağlı TLR'ların potent aktivatörüdür ve viral nükleik asitler aynı zamanda bu sitokin ve interferon yanıtları güçlendirmek için sitoplazmik patojen motif algaçları ekspresyonunu tetikler. Bu çözünebilir protein faktörler erken yerel ve sistemik yanıtları tetiklerler. Ateş ve bağışık yanıtın uyarılması, bu sistemik etkilerden ikisidir. Birçok virus 37 Ç de daha dayanıksızdır (örn., herpes simpleks virüs) veya replike olamaz (rhinovirus gibi).

Dendritik ve mononükleer fagositik sistem hücreleri virüs ile enfekte hücrelerin hücre artıklarını fagosite ederler. Karaciğer (Kupffer hücreleri) ve dalaktaki makrofajlar kandaki birçok virüsü süzerler. Virüse bağlanmış antikor ve kompleman, virüsün makrofajlar tarafından toplanmasını arttırır. Dendritik hücreler ve makrofajlar, antijeni T hücrelerine sunarlar ve antijen-özgül bağışık yanıtı başlatmak ve doğal yanıtı genişletmek için IL-1, IL-12 ve IFN-α salgılar. Aktive olan makrofajlar enfekte hedef hücreleri saptar ve öldürür.

NK hücreleri virüslerle enfekte hücreleri öldürmek için interferon ve IL-12 ile aktive olurlar. Viral enfeksiyon, MHC antijenlerin ekspresyonunu azaltır ve veya NK hücrelerine sitolitik sinyalleri sağlamak için hücre yüzeyindeki karbonhidratları değiştirir.

İnterferon

İnterferon ilk olarak, Isaacs ve Lindemann tarafından birçok farklı virüsün replikasyonuna 'engel olan' bir faktör olarak tanımlanmıştı. İnterferon, konağın viral enfeksiyonlara karşı ilk aktif yanıtını oluşturur ve yerel ve sistemik seviyede 'erken uyarı sistemi'dir. *Viral replikasyonu durdurmak için hedef hücre antiviral savunmasını aktive etmeye ek olarak,* interferonlar, bağışık yanıtı aktive eder ve enfekte olan hücrelerin T hücreler tarafından tanınmasını hızlandırırlar. İnterferon enfeksiyona karşı çok önemli bir savunmadır, fakat aynı zamanda, özellikle, viremi dönemimde yorgunluk, kas ağrıları, ateş (nonspesifik grip benzeri semptomlar) gibi, birçok viral enfeksiyonlarla ilintili sistemik bulguların nedenidir.

IFN, bir protein ailesinden teşekkül olup, büyüklük, kararlılık, hücre kökeni ve hareket tavrını kapsayan birçok özelliğine göre alt bölümlere ayrılır (Tablo 12.4). **IFN-α** ve **IFN-β** tip 1 interferonlar olup, yapısal birliktelik ve hareket tavrı gibi birçok ortak özellikleri paylaşırlar. B hücreleri, epitel hücreleri, monositler, makrofajlar ve olgunlaşmamış dendritik hücreler **IFN-α** salgılarlar. Fibroblastlar ve diğer hücreler, **IFN-β** yı, viral enfeksiyon ve diğer uyaranlara karşı salgılarlar. **IFN-γ** tip 2 interferon olup enfeksiyonun ilerleyen zamanlarında aktive olmuş T ve NK hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. IFN-γ, viral replikasyonu engellemesine rağmen, yapısı ve hareket tarzı diğer interferonlardan farklılık gösterir. IFN-γ **makrofaj aktive edici faktör** olarak ta bilinir ve TH1 yanıtının belirleyici bileşenidir.

Tablo 12–4. İnsan İnterferonlarının (IFNs) Ana Özellikleri

Özellik	IFN-α	IFN-β	IFN-γ
Önceki atamaları	Lökosit IFN Tip I	Fibroblast IFN Tip I	İmmün IFN Tip II
Genler	> 20	1	1
Moleküler büyüklük (Da)*			
Ana subtipleri	16,000-23,000	23,000	20,000-25,000
Klonlanmış†	19,000	19,000	16,000
Glikozillenme	Hayır‡	Evet	Evet
pH 2 stabilite	Stabil‡	Stable	Labil
Başlatma	Virüsler	Virüsler	Bağışıklığın aktivasyonu
Ana kaynak	Epitel, lökositler	Fibroblast	Lenfosit
Gen içerisindeki introular	Hayır	Hayır	Evet
İnsan IFN-α ile benzerlik	100%	30%-50%	<10%

Data from White DO: Antiviral Chemotherapy, Interferons and Vaccines. Basel, Switzerland, Karger, 1984; Samuel CE: Virology 183:1-11, 1991.
**Monometrik formun moleküler büyüklüğü*
†Glikozillenmemiş form, bakteri içerisinde rekombinan DNA teknolojisiyle üretilmiş.
‡Hepsi değil ama birçok subtip

IFN-α ve IFN-β üretiminin en iyi uyaranı bazı DNA virüsleri için RNA virüslerinin sens/antisens ulak RNA'larının etkileşiminden veya RNA virüslerinin replikatif ara maddelerinden sentezlenen *çift sarmallı RNA (dsRNA) dır* (Kutu 12-6). Hücre başına düşen bir dsRNA molekülü, interferon salgılanmasının uyarımı için yeterlidir. Bazı zarflı virüslerin (herpes simpleks virüs ve insan immün yetmezlik virüsü [HIV] gibi) olgunlaşmamış dendritik hücrelerle etkileşimi IFN-α üretimini indükleyebilir. Alternatif olarak, virüsle enfekte hücrede protein sentezinin engellenmesi, interferon geninin baskılayıcı proteininin üretimini azaltabilir ve böylece interferon geninin ekspresyonuna izin verir. Viral olmayan interferon uyarıcılar aşağıda sıralanmıştır:

1. Hücreiçi mikroorganizmalar (mikobakteriler, mantar ve protozoalar gibi)
2. Belirli TLR veya mitojenler (endotoksinler, fitohemaglütinin)
3. Çift-sarmallı polinükleotidler (poli I:C, poli dA:dT)

Kutu 12–6. İnterferonlar

Başlatma

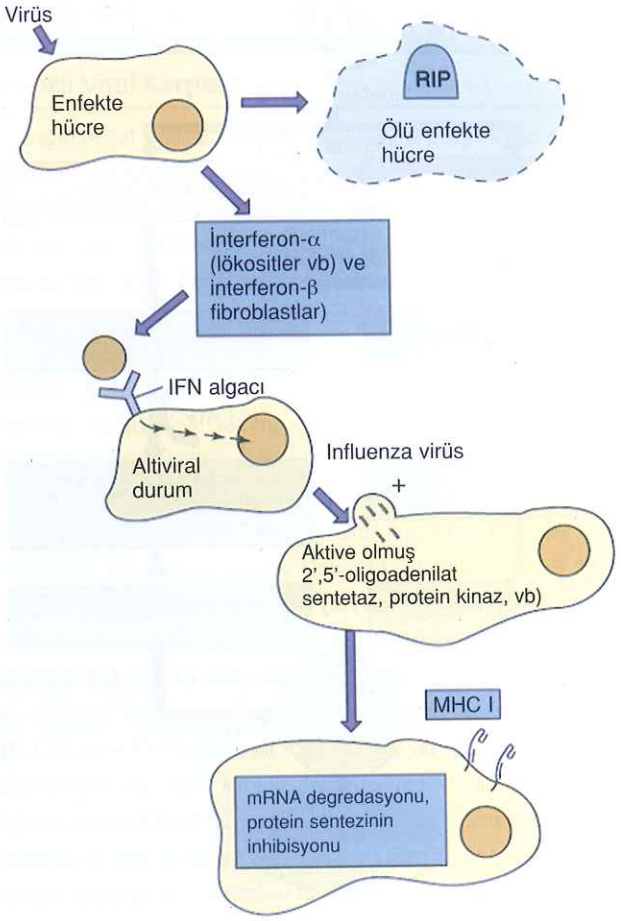
Çift-sarmallı ribonükleik asit (dsRNA) (örn., RNA virüsü ara ürünü)
Hücresel protein sentezinin virüs tarafından engellenmesi
Olgunlaşmamış dendritik hücrelerle zarflı virüslerin etkileşimi

Etki Mekanizması

İlk enfekte hücre interferon salgılar
İnterferon, diğer hücrelerde özgül hücre yüzey algacına bağlanır
İnterferon antiviral durumu indükler:
- Protein kinaz R (PKR) nin salgılanması. 2',5'-oligoadenilat sentetaz ve ribonükleaz L

Hücrenin virüsle enfeksiyonu bu enzimleri aktive eder
Protein sentezi viral replikasyonu bloke etmek için engellenir
- mRNA'nın parçalanması (2',5'-oligoadenilat sentetaz ve RNAse L)
- Ribozomun montajının engellenmesi (PKR)

Doğal ve antiviral bağışık yanıtların başlatılması



Şekil 12–8 Antiviral durumun interferon-α veya interferon-β tarafından indüksiyonu. İnterferon, viral enfeksiyona yanıt olarak üretilir ancak ilk enfekte olan hücreleri etkilemez. İnterferon, diğer hücreler üzerindeki hücre yüzey algaçlarına bağlanır ve antiviral enzimlerin üretimini indükler (antiviral durum). Enfeksiyon ve dsRNA'nın üretimi, antiviral süreci aktive eder. MHC I, majör histokompatibilite antijen tip 1.

4. Sentetik polianyon polimerler (polisülfatlar, polifosfatlar, piran)
5. Antibiyotikler (kanamisin, sikloheksimid)
6. Düşük moleküler ağırlıklı sentetik bileşikler (tiloron, akridin boyaları)

IFN-α ve IFN-β, enfeksiyonun başlamasından sonra saatler içerisinde uyarılır ve salgılanırlar (Şekil 12-8). İnterferon, komşu hücreler üzerindeki özgül reseptörlere bağlanır ve antiviral proteinlerin üretimini arttırır-**antiviral durum**. Ancak, bu antiviral proteinler dsRNA'ya bağlanana kadar aktive olmazlar. İnterferonun ana antiviral etkileri **2',5' oligoadenilat sentetaz** (az rastlanan polimeraz) ve **protein kinaz R (PKR)** (Şekil 12-9) olmak üzere 2 enzim tarafından oluşturulur ve influenza için, **mx proteini** de önemlidir. Hücrenin viral enfeksiyonu ve dsDNA üretimi enzimleri aktive eder ve bir biyokimyasal olay yolağını tetikleyerek aşağıdakilere neden olur: (1) önemli bir ribozomal başlatıcı faktörün PKR fosforilasyonu ile protein sentezinin, (2) 2',5'-oligoadenosin'le aktive olmuş ribonükleaz R ile parçalanmış mRNA (tercihan viral mRNA). Bu işlem, hücresel protein sentez fabrikasını 'greve' sokar ve viral replikasyonu önler. Şu vurgulanmalıdır ki, interferon, direkt olarak viral replikasyonu bloke etmez. Bu antiviral durum 2-3 gün sürer ve bu süre hücre ölmeden virüsü parçalayıp yok etmek için yeterlidir.

İnterferonlar efektör hücreleri aktive ederek ve virüsle enfekte hedef hücrenin tanınmasını hızlandırarak hücresel bağışıklığı uyarırlar. İnterferonlar *enfeksiyonlara karşı erken, yerel ve doğal savunmayı aktive etmek için* pre-NK hücrelerinin NK hücrelerine farklılaşmasını uyarırlar. Makrofajların interferon tarafından aktivasyonu daha fazla IFN-α ve IFN-β üretimini, diğer biyolojik yanıt düzenleyicileri salgılanmasını, güçlendirmesini ve enflamatuvar yanıtları teşvik eder. IFN-γ, T hücrelerine antijen sunumunu teşvik etmek için makrofajlar üzerindeki sınıf II MHC antijenlerin ekspresyonu artırır. IFN-α ve IFN-β, hücreyi sitotoksik T hücreleri (CTL) için daha iyi hedef yapmak için ve hücrenin daha iyi antijen sunabilmesi için sınıf I MHC antijenlerin ekspresyonunu arttırır.

İnterferonun aynı zamanda hücrenin büyümesi, protein sentezi, ve immün yanıt oluşturması için geniş çaplı düzenleyici etkisi vardır. Her üç interferon tipi, uygun dozlarda hücre çoğalmasını baskılar.

Genetik olarak tasarlanmış rekombinant interferon, bazı viral enfeksiyonlarda antiviral tedavi olarak kullanılmaktadır (örn., insan papilloma virüs ve hepatit C virüsü). Etkili bir tedavi, doğru interferon alt-tiplerinin kullanımını ve uygun konsantrasyonda hızlı transferini gerektirir. INF-β nın multipl skleroz tedavisinde kullanımı, DC'ler tarafından "myelin basic proteini" sunumunun önlenmesi esasına dayanır. İnterferon, aynı zamanda, belirli kanser tiplerinin klinik tedavi denemelerinde kullanılmaktadır. Bununla

enfeksiyonu kontrol etmek için yeterlidirler ve böylece semptomların ortaya çıkmasını engellerler.

Viral enfeksiyonlar, enfekte hücrelerden, olgun olmayan dendritik hücrelerden ve makrofajlardan interferon ve sitokin (TNF, IL-1 gibi) salınımını indükler. Viral RNA, DNA ve bazı viral glikoproteinler, membrana bağlı TLR'ların potent aktivatörüdür ve viral nükleik asitler aynı zamanda bu sitokin ve interferon yanıtları güçlendirmek için sitoplazmik patojen motif algaçları ekspresyonunu tetikler. Bu çözünebilir protein faktörler erken yerel ve sistemik yanıtları tetiklerler. Ateş ve bağışık yanıtın uyarılması, bu sistemik etkilerden ikisidir. Birçok virus 37 C de daha dayanıksızdır (örn., herpes simpleks virüs) veya replike olamaz (rhinovirus gibi).

Dendritik ve mononükleer fagositik sistem hücreleri virüs ile enfekte hücrelerin hücre artıklarını fagosite ederler. Karaciğer (Kupffer hücreleri) ve dalaktaki makrofajlar kandaki birçok virüsü süzerler. Virüse bağlanmış antikor ve kompleman, virüsün makrofajlar tarafından toplanmasını arttırır. Dendritik hücreler ve makrofajlar, antijeni T hücrelerine sunarlar ve antijen-özgül bağışık yanıtı başlatmak ve doğal yanıtı genişletmek için IL-1, IL-12 ve IFN-α salgılar. Aktive olan makrofajlar enfekte hedef hücreleri saptar ve öldürür.

NK hücreleri virüslerle enfekte hücreleri öldürmek için interferon ve IL-12 ile aktive olurlar. Viral enfeksiyon, MHC antijenlerin ekspresyonunu azaltır ve veya NK hücrelerine sitolitik sinyalleri sağlamak için hücre yüzeyindeki karbonhidratları değiştirir.

Tablo 12–4. İnsan İnterferonlarının (IFNs) Ana Özellikleri

Özellik	IFN-α	IFN-β	IFN-γ
Önceki atamaları	Lökosit IFN Tip I	Fibroblast IFN Tip I	İmmün IFN Tip II
Genler	> 20	1	1
Moleküler büyüklük (Da)*			
Ana subtipleri	16,000-23,000	23,000	20,000-25,000
Klonlanmış†	19,000	19,000	16,000
Glikozillenme	Hayır‡	Evet	Evet
pH 2 stabilite	Stabil‡	Stable	Labil
Başlatma	Virüsler	Virüsler	Bağışıklığın aktivasyonu
Ana kaynak	Epitel, lökositler	Fibroblast	Lenfosit
Gen içerisindeki introular	Hayır	Hayır	Evet
İnsan IFN-α ile benzerlik	100%	30%-50%	<10%

Data from White DO: Antiviral Chemotherapy, Interferons and Vaccines. Basel, Switzerland, Karger, 1984; Samuel CE: Virology 183:1-11, 1991.
**Monometrik formun moleküler büyüklüğü*
†Glikozillenmemiş form, bakteri içerisinde rekombinan DNA teknolojisiyle üretilmiş.
‡Hepsi değil ama birçok subtip

İnterferon

İnterferon ilk olarak, Isaacs ve Lindemann tarafından birçok farklı virüsün replikasyonuna 'engel olan' bir faktör olarak tanımlanmıştı. İnterferon, konağın viral enfeksiyonlara karşı ilk aktif yanıtını oluşturur ve yerel ve sistemik seviyede 'erken uyarı sistemi'dir. *Viral replikasyonu durdurmak için hedef hücre antiviral savunmasını aktive etmeye ek olarak,* interferonlar, bağışık yanıtı aktive eder ve enfekte olan hücrelerin T hücreler tarafından tanınmasını hızlandırırlar. İnterferon enfeksiyona karşı çok önemli bir savunmadır, fakat aynı zamanda, özellikle, viremi dönemimde yorgunluk, kas ağrıları, ateş (nonspesifik grip benzeri semptomlar) gibi, birçok viral enfeksiyonlarla ilintili sistemik bulguların nedenidir.

IFN, bir protein ailesinden teşekkül olup, büyüklük, kararlılık, hücre kökeni ve hareket tavrını kapsayan birçok özelliğine göre alt bölümlere ayrılır (Tablo 12.4). **IFN-α** ve **IFN-β** tip 1 interferonlar olup, yapısal birliktelik ve hareket tavrı gibi birçok ortak özellikleri paylaşırlar. B hücreleri, epitel hücreleri, monositler, makrofajlar ve olgunlaşmamış dendritik hücreler **IFN-α** salgılarlar. Fibroblastlar ve diğer hücreler, **IFN-β** yı, viral enfeksiyon ve diğer uyaranlara karşı salgılarlar. **IFN-γ** tip 2 interferon olup enfeksiyonun ilerleyen zamanlarında aktive olmuş T ve NK hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. IFN-γ, viral replikasyonu engellemesine rağmen, yapısı ve hareket tarzı diğer interferonlardan farklılık gösterir. IFN-γ **makrofaj aktive edici faktör** olarak ta bilinir ve TH1 yanıtının belirleyici bileşenidir.

IFN-α ve IFN-β üretiminin en iyi uyaranı bazı DNA virüsleri için RNA virüslerinin sens/antisens ulak RNA'larının etkileşiminden veya RNA virüslerinin replikatif ara maddelerinden sentezlenen *çift sarmallı RNA (dsRNA) dır* (Kutu 12-6). Hücre başına düşen bir dsRNA molekülü, interferon salgılanmasının uyarımı için yeterlidir. Bazı zarflı virüslerin (herpes simpleks virüs ve insan immün yetmezlik virüsü [HIV] gibi) olgunlaşmamış dendritik hücrelerle etkileşimi IFN-α üretimini indükleyebilir. Alternatif olarak, virüsle enfekte hücrede protein sentezinin engellenmesi, interferon geninin baskılayıcı proteininin üretimini azaltabilir ve böylece interferon geninin ekspresyonuna izin verir. Viral olmayan interferon uyarıcılar aşağıda sıralanmıştır:

1. Hücreiçi mikroorganizmalar (mikobakteriler, mantar ve protozoalar gibi)
2. Belirli TLR veya mitojenler (endotoksinler, fitohemaglütinin)
3. Çift-sarmallı polinükleotidler (poli I:C, poli dA:dT)

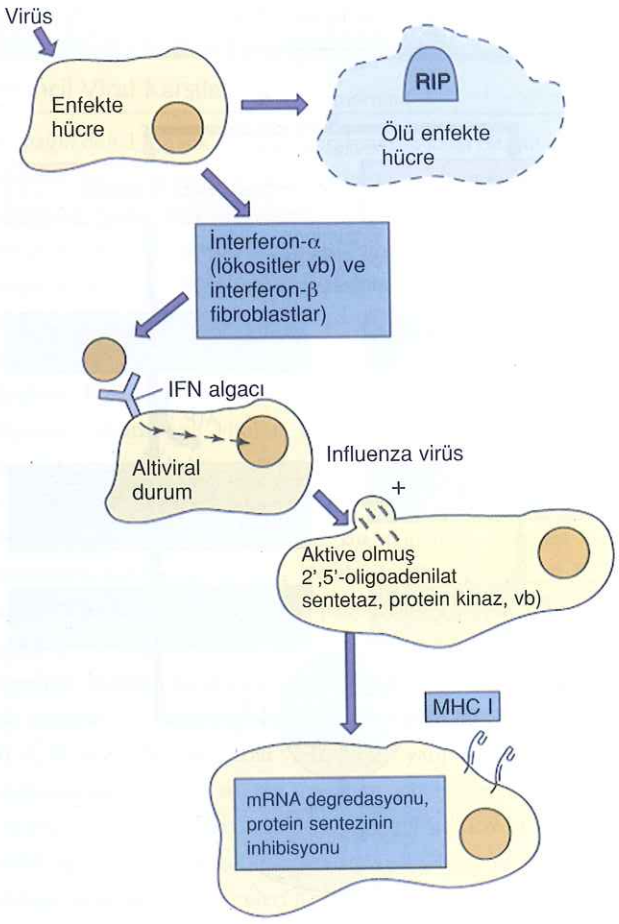
Kutu 12–6. İnterferonlar

Başlatma

Çift-sarmallı ribonükleik asit (dsRNA) (örn., RNA virüsü ara ürünü)
Hücresel protein sentezinin virüs tarafından engellenmesi
Olgunlaşmamış dendritik hücrelerle zarflı virüslerin etkileşimi

Etki Mekanizması

İlk enfekte hücre interferon salgılar
İnterferon, diğer hücrelerde özgül hücre yüzey algacına bağlanır
İnterferon antiviral durumu indükler:
Protein kinaz R (PKR) nin salgılanması. 2',5'-oligoadenilat sentetaz ve ribonükleaz L
Hücrenin virüsle enfeksiyonu bu enzimleri aktive eder
Protein sentezi viral replikasyonu bloke etmek için engellenir
mRNA'nın parçalanması (2',5'-oligoadenilat sentetaz ve RNAse L)
Ribozomun montajının engellenmesi (PKR)
Doğal ve antiviral bağışık yanıtların başlatılması



Şekil 12–8 Antiviral durumun interferon-α veya interferon-β tarafından indüksiyonu. İnterferon, viral enfeksiyona yanıt olarak üretilir ancak ilk enfekte olan hücreleri etkilemez. İnterferon, diğer hücreler üzerindeki hücre yüzey algaçlarına bağlanır ve antiviral enzimlerin üretimini indükler (antiviral durum). Enfeksiyon ve dsRNA'nın üretimi, antiviral süreci aktive eder. MHC I, majör histokompatibilite antijen tip 1.

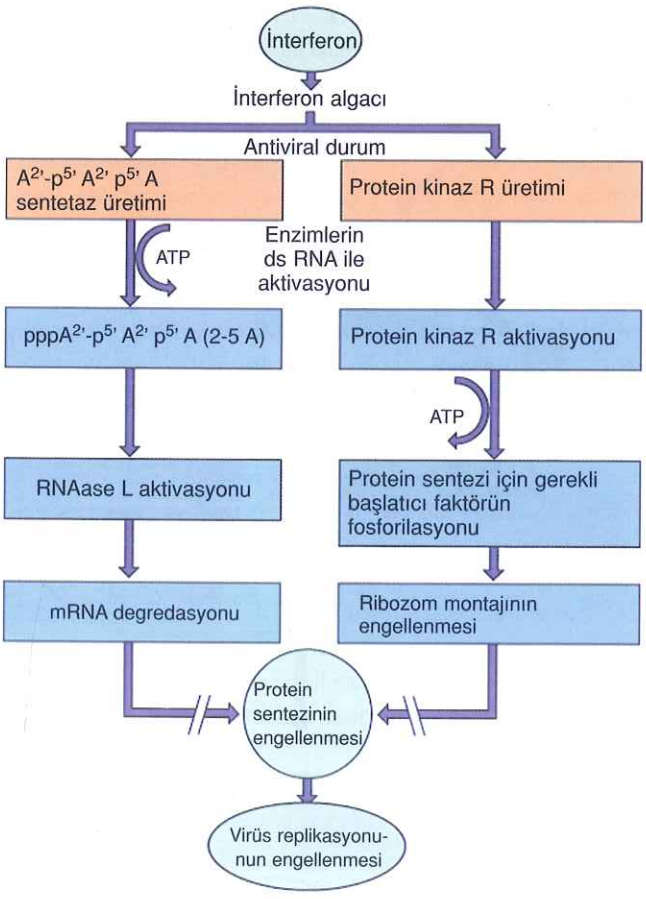
4. Sentetik polianyon polimerler (polisülfatlar, polifosfatlar, piran)
5. Antibiyotikler (kanamisin, sikloheksimid)
6. Düşük moleküler ağırlıklı sentetik bileşikler (tiloron, akridin boyaları)

IFN-α ve IFN-β, enfeksiyonun başlamasından sonra saatler içerisinde uyarılır ve salgılanırlar (Şekil 12-8). İnterferon, komşu hücreler üzerindeki özgül reseptörlere bağlanır ve antiviral proteinlerin üretimini arttırır-**antiviral durum**. Ancak, bu antiviral proteinler dsRNA'ya bağlanana kadar aktive olmazlar. İnterferonun ana antiviral etkileri **2',5' oligoadenilat sentetaz** (az rastlanan polimeraz) ve **protein kinaz R (PKR)** (Şekil 12-9) olmak üzere 2 enzim tarafından oluşturulur ve influenza için, **mx proteini** de önemlidir. Hücrenin viral enfeksiyonu ve dsDNA üretimi enzimleri aktive eder ve bir biyokimyasal olay yolağını tetikleyerek aşağıdakilere neden olur: (1) önemli bir ribozomal başlatıcı faktörün PKR fosforilasyonu ile protein sentezinin, (2) 2',5'-oligoadenosin'le aktive olmuş ribonükleaz R ile parçalanmış mRNA (tercihan viral mRNA). Bu işlem, hücresel protein sentez fabrikasını 'greve' sokar ve viral replikasyonu önler. Şu vurgulanmalıdır ki, interferon, direkt olarak viral replikasyonu bloke etmez. Bu antiviral durum 2-3 gün sürer ve bu süre hücre ölmeden virüsü parçalayıp yok etmek için yeterlidir.

İnterferonlar efektör hücreleri aktive ederek ve virüsle enfekte hedef hücrenin tanınmasını hızlandırarak hücresel bağışıklığı uyarırlar. İnterferonlar *enfeksiyonlara karşı erken, yerel ve doğal savunmayı aktive etmek için* pre-NK hücrelerinin NK hücrelerine farklılaşmasını uyarırlar. Makrofajların interferon tarafından aktivasyonu daha fazla IFN-α ve IFN-β üretimini, diğer biyolojik yanıt düzenleyicileri salgılanmasını, güçlendirmesini ve enflamatuvar yanıtları teşvik eder. IFN-γ, T hücrelerine antijen sunumunu teşvik etmek için makrofajlar üzerindeki sınıf II MHC antijenlerin ekspresyonu artırır. IFN-α ve IFN-β, hücreyi sitotoksik T hücreleri (CTL) için daha iyi hedef yapmak için ve hücrenin daha iyi antijen sunabilmesi için sınıf I MHC antijenlerin ekspresyonunu arttırır.

İnterferonun aynı zamanda hücrenin büyümesi, protein sentezi, ve immün yanıt oluşturması için geniş çaplı düzenleyici etkisi vardır. Her üç interferon tipi, uygun dozlarda hücre çoğalmasını baskılar.

Genetik olarak tasarlanmış rekombinant interferon, bazı viral enfeksiyonlarda antiviral tedavi olarak kullanılmaktadır (örn., insan papilloma virüs ve hepatit C virüsü). Etkili bir tedavi, doğru interferon alt-tiplerinin kullanımını ve uygun konsantrasyonda hızlı transferini gerektirir. INF-β nın multipl skleroz tedavisinde kullanımı, DC'ler tarafından "myelin basic proteini" sunumunun önlenmesi esasına dayanır. İnterferon, aynı zamanda, belirli kanser tiplerinin klinik tedavi denemelerinde kullanılmaktadır. Bununla



Şekil 12–9 Viral protein sentezinin interferonla engellenmesinin iki ana yolu. Birinci mekanizma, çift sarmallı RNA (ds RNA) tarafından aktive edilen sık görülmeyen polimerazın (2',5'-oligoadenilat sentetaz [2-5A]) indüksiyonunu kapsar. Aktive olan enzim 2',5'-fosfodiester bağına sahip sık görülmeyen adenin zinciri sentezler. Oligomer ulak RNA'yı (mRNA) parçalayan RNAase L'yi aktive eder. Diğer mekanizmalar, protein sentezinin başlatılması için uzama başlatıcı faktörünün (elongation initiation factor) fosforilasyonu ile ribozomun montajını önleyen protein kinaz R'nin (PKR) indüksiyonunu kapsar.

birlikte, interferon tedavisinin titreme, ateş ve yorgunluk gibi grip benzeri yan etkileri vardır.

Antijen-Özgül Bağışıklık

Sıvısal ve hücresel bağışıklık, viral enfeksiyonların bertaraf edilmesinde farklı roller üstlenirler (örn., virüsün vücuttan atılması). Sıvısal bağışıklık (antikor), hücre-dışı virionlar üzerine etkili iken hücresel bağışıklık, virüs-üreten hücre üzerine odaklanmıştır (Şekil 12-7'ye bakınız).

Sıvısal Bağışıklık

Pratik olarak tüm viral proteinler konağa yabancıdır ve immün sistemi uyarırlar (örn., antikor yanıtı oluşturabilirler). Bunun yanı sıra, tüm immünojenler koruyucu bağışıklık oluşturmazlar.

Antikor, hastalığın ilerlemesini hücreden bağımsız olan virüsün **nötralizasyonu ve opsonizasyonu** yolu ile önler. Koruyucu antikor yanıtlar, hücre yüzey algaçları (viral bağlayıcı proteinleri) ile etkileşime giren zarflı virüslerin lipoproteinleri ve çıplak virüslerin viral kapsid proteinlerine karşı oluşturulur. Bu antikorlar, virüsü, hedef hücre ile etkileşimini önleyerek veya virüsü istikrarsızlaştırıp parçalanmasının başlatılmasını sağlayarak nötralize ederler. Bu proteinlerin antikor ile bağlanması da, virüsü opsonize ederek hücre içine alınımı ve makrofajlar tarafından temizlenmesini sağlar. Enfekte hücrelerin antikor tarafından tanınması, aynı zamanda NK hücreleri tarafından antikor bağımlı hücresel toksisitesini (ADCC) indükler. Diğer viral antijenlere karşı oluşan antikorlar viral enfeksiyonların serolojik analizi için yararlı olabilir (Kutu 12-7).

Antikorun ana antiviral rolü hücre dışında bulunan virüslerin diğer hücrelere yayılımını önlemektir. Antikor, özellikle, virüsün hedef dokulara ulaşıp hastalık oluşumuna neden olmasını önleyerek virüsün viremi yoluyla yayılmasını sınırlamaktadır. İyileşme oluşur çünkü, virüs, hücre fabrikasını öldürür ve antikor da hücre dışı virüsleri yok eder. Antikor aşılama ile oluşturulan birincil savunmadır.

T Hücre Bağışıklığı

T hücre aracılı bağışıklık, antikor ve enflamatuvar yanıtları (CD4 yardımcı T hücreleri) indükler ve enfekte hücreleri öldürür (sitotoksik T hücreleri [CD4 ve CD8])(Kutu 12-7'ye bakınız). **CD4 TH1** yanıt, özelikle sitolitik olmayan ve zarflı virüslerle oluşan viral enfeksiyonun kontrolü için TH2 yanıttan genellikle daha önemlidir. **CTL'ler** hedef hücre üzerindeki Fas proteinleri ile onların Fas Ligand'larının etkileşimi ile apoptozisi tetiklerler. **CD8** katil hücreler de, hücreleri, kendi T hücre algaçları sınıf I MHC proteini tarafından sunulan viral peptide bağlandıktan sonra öldürürler. Sınıf I MHC antijenleri üzerinde eksprese edilen peptidler, enfekte hücreler içerisinde sentezlenen viral proteinlerden elde edilirler (endojen yol). *Bu peptidlerden devşirilen viral proteinler viral glikoproteinlere ek olarak, koruyucu antikor sağlayamayabilirler* (örn., hücreiçi veya hücresel proteinler, nükleer proteinler, işlenmiş veya uygunsuz olarak katlanmış proteinler [hücre çöpü]). Buna örnek olarak, influenza virüsünün matriks ve nükleoproteinleri, herpes simpleks virüsünün ICP4 (nükleer) proteini CTL lizisi için hedeftir ancak koruyu antikor sağlamazlar. TCR ve MHC1 in etkileşiminden oluşan **immün sinaps** ile ko-reseptörler ve adhezin molekülleri ve kompleman benzeri membran delik öncüsü olan **perforin** oluşur ve CTL ve hedef hücreler arasındaki boşluğa granzimler (parçalayıcı enzimler) salınarak hedef hücrede apoptozisi indüklerler.

CD8 CTL yanıt, muhtemelen, virüs enfeksiyonuna karşı savunma olarak ortaya çıkmıştır. Hücre aracılı bağışıklık, özellikle antikorla temas etmeden hücreden hücreye yayılabilen hücre

Kutu 12–7. Antiviral Yanıtların Özeti

İnterferon

İnterferon sentezi, çift-sarmallı RNA, hücresel protein sentezinin engellenmesi, veya zarflı virüsler tarafından indüklenir.
İnterferon çevredeki hücrelerde antiviral evreyi başlatır.
İnterferon yerel viral replikasyonu durdurur.
İnterferon sistemik antiviral yanıtı başlatır.

Doğal Öldürücü (NK) Hücreler

NK hücreleri interferon-α (IFN-α) ve IL-12 ile aktive olurlar ve makrofajları aktive ederler (IFN-γ).
NK hücreleri virüsle enfekte hücreleri (özellikle zarflı virüsler) hedefleyip öldürürler.

Makrofaj ve Dendritik Hücreler

Makrofajlar, viral parçacıkları kandan süzerler.
Makrofajlar, opsonize virüs parçacıklarını inaktive ederler.
Olgunlaşmamış dendritik hücreler, (iDCs) IFN-α ve diğer sitokinleri üretirler.
DC, CD4 ve CD8 T hücre yanıtını başlatırlar.
DC ve makrofajlar antijeni CD4 T hücrelerine sunarlar.

T Hücreleri

T hücreleri, zarflı ve sitolitik olmayan viral enfeksiyonların kontrolünde gereklidir.
T hücreleri hücre yüzeyindeki majör histokompatibilite kompleksler (MHC) tarafından sunulan viral peptidleri tanırlar.
Antijenik viral peptidler (doğrusal epitoplar) herhangi bir viral protein (örn., glikoproteinler, nükleoproteinler) orijinli olabilirler.
CD4 TH1 yanıtlar TH2 yanıtlardan daha önemlidir.
CD8 sitotoksik T hücreleri hücre yüzeyindeki viral peptid sınıf I MHC protein kompleksine yanıt verir.
CD4 TH2 yanıtları antikor yanıtın olgunlaşması için önemlidir.
CD4 TH2 yanıtları TH1 enflamatuvar ve sitolitik yanıtları zamanından önce sınırlarsa zararlı olabilir.

Antikor

Antikor, hücre dışındaki virüsleri nötralize eder.
Viral yapışma proteinlerini durdurur (örn., glikoproteinler, kapsid proteinleri).
Viral yapıları istikrarsızlaştırır.
Antikor, virüsü fagositolize için opsonize eder.
Antikor, hedef hücrenin öldürülmesini, kompleman yolağı ve antikor- bağımlı hücresel sitotoksisite ile indükler.
Antikor, litik viral enfeksiyonları çözer.
Antikor, hedef dokulara virüs yayılımını durdurur.
IgM, yakın zamandaki veya mevcut enfeksiyonun göstergesidir.
IgG, IgM den daha etkili antiviraldir.
Salgısal IgA, mukozal yüzeylerin korunmasında önemlidir.

birleşmesi yapan virüsler (kızamık, herpes simpleks ve varicella-zoster virüsleri); non-sitolitik virüsler (hepatit A ve kızamık virüsleri) ve latent virüsleri (herpes virüsleri ve papilloma virüsleri) kontrol etmek için önemlidir. *CTL'ler enfekte hücreleri öldürürler ve sonuç olarak, yeni virüs kaynaklarını yok ederler.*

Viral Karşılaşmaya Karşı Bağışık Yanıt

Birincil Viral Karşılaşma

Konağın doğal bağışık yanıtları, viral savaşa karşı oluşan en erken yanıttır ve genellikle viral yayılımın sınırlandırılması için yeterlidir (Şekil 12-7'ye bakınız). Çoğu viral enfeksiyona karşı oluşturulan interferon, komşu hücrelerin korunmasının başlatılması için, MHC antijenlerinin ekspresyonunu arttırarak antijen sunumunu indükler ve antijen özgül yanıtları ve NK hücrelerini aktive ederek enfekte hücrelerin temizlenmesini başlatır. Enfekte hücrelerden salınan virüs ve viral bileşenler fagosite edilirler ve sitokin oluşturmak için olgun olmayan dendritik hücreleri aktive edilip lenf nodlarına taşınırlar. Karaciğer ve dalaktaki makrofajlar virüsün kandan temizlenmesi için özelikle önemlidir (filtreleme). Bu fagositik hücreler viral antijenleri parçalayıp işlerler. Dendritik hücreler sınıf II MHC antijenlerine bağlı olan peptid parçalarını CD4 T hücrelerine sunarlar ve bağışık yanıtı başlatmak için MHC I molekülleri üzerinde bulunan bu antijenleri aynı zamanda CD8 T hücrelerine de sunarlar. Bu antijen sunan hücreler (APC) ateşi uyarmak için IL-1, IL-6 ve TNF salgılarlar ve IL-12 ile, yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu ve özgül sitokin üretimini indüklerler (TH1 yanıt). Aktive olmuş T hücreleri, lenf düğümlerinin B-hücre alanlarına ve enfeksiyon alanlarına göç ederler ve makrofajlar ve B-hücreleri antijen sunarlar ve T hücreleri tarafından uyarılmış olurlar.

Antiviral antijen-özgül yanıtlar, CD8 hücrelerinin daha önemli rol oynamasının dışında, antibakteriyel antijen-özgül yanıtlara benzerler. **IgM,** ortalama enfeksiyondan 3 gün sonra üretilir. Üretimi birincil enfeksiyonu gösterir. **IgG** ve **IgA**, IgM'den 2-3 gün sonra üretilir. Salgısal IgA, vücudun doğal açıklıklarındaki yüzeyel mukozal yüzeylerdeki viral karşılaşmaya yanıt olarak üretilir (örn., gözler, ağız, solunum ve sindirim sistemi). Aktive olmuş **CD4** ve **CD8** T hücreleri, serum IgG ile aynı zamanda ortaya çıkarlar. Enfeksiyon sırasında, antijene özgül CD8 T hücre sayısı 50,000 ila 100,000 kat arası artar. Antijen-özgül CD8 T hücreleri, enfeksiyon sahasına göç ederler ve virüsle enfekte hücreleri öldürürler. Sınıf I MHC viral-peptid eksprese eden hedef hücrelerin tanınması ve bağlanması, perforin ve granzimlerin (hücre membranları harap ederek) salınması veya hedef hücreler üzerindeki Fas'ın Fas ligandları ile bağlanması yolu ile hedef hücrelerin apoptotik öldürülmesini indükler. Enfeksiyonun çözülmesi, tüm virüs partiküllerini nötralize edecek yeterli antikorun bulunması veya hücresel immünitenin enfekte hücrelere ulaşıp yok edebildiği zaman gerçekleşir. Çoğu zarflı ve non-sitolitik viral enfeksiyonların çözülümü için virüs fabrikasını öldürmek üzere TH1 aracılı yanıt gereklidir (antikora ek olarak).

Beyin ve gözün viral enfeksiyonları ciddi hasarlara yol açabilir, çünkü, bu dokular doku hasarını tamir edemezler ve vücudun bağışık olarak ayrıcalıklı bölgeleridir. T-hücre yanıtları

enflamasyonu takip eden ciddi doku hasarını önlemek için baskılanır. Bu bölgeler doğal, sitokin ve enfeksiyonun antikor ile kontrolüne bağlıdır. Hücre-aracılı yanıt gerekli olursa, genellikle kalıcı doku hasarı oluşur.

Hücre-aracılı ve IgG bağışık yanıtlar viral karşılaşma sonrası 6-8 gün sonrasına kadar gelişmez. Birçok viral enfeksiyon için bu, doğal yanıt viral replikasyonu kontrol altına aldıktan sonradır. Bunun yanında, diğer viral enfeksiyonlar için, bu aralık, virüsün, enfeksiyonu yayması, vücuda yayılıp hedef dokuları enfekte etmesi ve hastalık (beyin: ensefalit, karaciğer: hepatit) oluşturması için yeterli olabilmektedir. Yayılmış enfeksiyona karşı oluşan yanıt hastalık semptomlarını oluşturan doku hasarı ve immünopatogenezi de kapsayan daha yoğun bir bağışık yanıt gerektirebilmektedir.

İkincil Viral Karşılaşma

Bir savaşta, düşmanı, eğer orijini ve kimliği belli ise ve dayanak noktası kurması önlenebilirse yok etmek daha kolaydır. Benzer şekilde, insan vücudunda, daha önceki enfeksiyon ve aşılama ile sağlanmış önceki bağışıklık, virüsün ilk enfeksiyon sahasından hedef dokuya yayılımının önlenmesi, virüsün hızlıca elimine edilmesinin indüklenmesi, hastalık semptomlarının önlenmesini ve böylece hastalığın önlenmesini sağlar. Sonuç olarak, virüsle ikincil karşılaşmaların çoğu asemptomatik seyreder. Antikor ve hafıza B ve T hücreleri virüse karşı yaygın ve hızlı patlama tarzında yanıt oluşturabilmek için bağışık bir konakta bulunurlar. Salgısal IgA, vücudun doğal açıklıklarından girebilecek re-enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma sağlamak için hızlıca üretilir, ancak üretimi geçicidir.

Bağışık Yanıttan Kurtulmak İçin Viral Mekanizmalar

Bir virüsün virülansındaki ana faktör bağışık yanıttan kaçabilmesidir. Virüsler bağışık yanıttan; tanınmadan kaçarak, aktivasyonu önleyerek veya bağışık yanıtın ulaşmasını engelleyerek kurtulabilirler. Belirli örnekler Tablo12-5'te gösterilmiştir. Hatta bazı virüsler bağışık yanıtı baskılayan özel proteinler kodlamaktadırlar.

Viral İmmunopatogenez

Birçok viral hastalıkların semptomları sitokin etkilerinin veya diri bağışık yanıtların sonucudur. İnfluenza veya viremi oluşturan herhangi bir virüsün (örn., arbovirüsler) neden olduğu grip benzeri semptomlar, virüs tarafından uyarılma sonucu sentezlenen interferon ve diğer sitokinler sonucudur. Hepatit B virüsü enfeksiyonunda olduğu gibi, antikorun kanda çok miktarda bulunan antijenlerle birleşmesi, immün kompleks hastalıklarına yol açabilir. Kızamık döküntüsü, herpes virüsü ensefaliti ile ilgili olarak beyinde oluşan yaygın doku hasarı, hepatit semptomları ve doku hasarı hücre-aracılı bağışık yanıtın sonucudur. Yetişkinlerde daha agresif olan NK-hücreleri ve T-hücreleri, varicella-zoster virüs, Epstein-Barr virüs enfeksiyöz mononükleozu ve hepatit B enfeksiyonu gibi çocuklarda selim seyreden bazı hastalıklara abartılı yanıt verir. Ancak çocuklardaki bu yanıtın eksikliği onları kronik hepatit B enfeksiyonuna yatkın yapmaktadır, çünkü, bu yanıt enfekte hücreleri öldürmekte ve enfeksiyonu çözmekte yetersiz kalmaktadır.

Mantarlara Karşı Özgül Bağışık Yanıt

Mantar enfeksiyonlarına karşı oluşan birincil bağışık yanıt **TH1-aracılı enflamatuvar tepkimeler** ile indüklenir. Bu yanıtları oluşturamayan hastalar (AIDS hastaları gibi) en çok mantar enfeksiyonlarına karşı duyarlıdır. **IFN-γ tarafından aktive edilmiş makrofajlar**, mantarları öldürme işlevinde önemlidir. Katyonik proteinlerin nötrofil tarafından üretimi, bazı mantar enfeksiyonları (örn. Mucormycosis) için önemli olabilir. Benzer şekilde, nitrik oksit de *Cryptococcus* ve diğer mantarlar için önemli olabilir. Bir opsonin olan antikor, mantarların yok edilmesini kolaylaştırabilir.

Parazitlere Karşı Özgül Bağışık Yanıt

Antiparaziter bağışıklığın mekanizmalarını genellemek zordur, çünkü, farklı farklı formları olan birçok değişik parazit vardır ve hayat döngüleri boyunca farklı dokularda yerleşirler (Tablo 12-6). *CD4 TH1, CD8 T hücresi ve makrofaj yanıtları hücreiçi enfeksiyonları için önemlidir ve TH2 antikor yanıtları kan ve dokulardaki hücredışı parazitler için önemlidir.* **IgE, eosinofil** ve **mast hücresi**'nin oluşturduğu bağışık yanıt kurtçuk (sestod ve nematod) enfeksiyonlarının sonlandırılmasında önemlidir. Enfeksiyonun kontrolünün verimliliği konakta hangi yanıtın başlatıldığına bağlı olabilir. *Leishmania* enfeksiyonlarına karşı TH2 yanıtının başlatılması, koruyucu enflamatuvar yanıtlarının baskılanması sonucu kötü prognoza yol açmaktadır. Bu gözlem, TH1 ve TH2 yanıtlarının ayrı ve birbirine karşıt yanıtlar olduğunun saptanmasının temelini oluşturmuştur. Parazitler, bağışık yanıttan kaçış için sofistike mekanizmalar geliştirmekte ve kronik enfeksiyonların oluşmasına neden olmaktadırlar.

Trypanasoma cruzi, Toxoplasma gondii ve Leishmania türleri gibi hücre dışı parazitler, **makrofajlar** tarafından fagosite edilirler. Antikor, parazitlerin opsonize olmasını kolaylaştırabilir. Parazitin öldürülmesini makrofajın IFN-γ (NK, γ/δ T, veya CD4TH1

Tablo 12–5. Virüsün İmmün Yanıttan Kaçışına Örnekler

Mekanizma	Örnek Virüsler	Etki
Sıvısal Yanıt		
Antikordan saklanma	Herpesvirüsler, retrovirüsler	Latent enfeksiyonu
	Herpes simplex virüs, varicella-zoster virüs, paramiksovirüsler, insan immün yetmezlik virüsü	Hücre - hücre etkileşimi
Antijenik değişkenlik	Lentiviruses (human immunodeficiency virüs)	Enfeksiyon sonrası genetik değişiklik
	Influenza virüs	Yıllık genetik değişimleri
Engelleyici antijenlerin salgılanması	Hepatit B virüsü	Hepatit B yüzey antijeni
Komplemanın parçalanması	Herpes simplex virüs	Glikoprotein C, C3'e bağlanıp parçalanmasını önler
İnterferon		
Üretimin durdurulması	Hepatit B virüs	IFN transkripsiyonunun önlenmesi
	Epstein-Barr virüs	IFN-γ üretimini durduran IL-10 analoğu
Etkinin durdurulması	Adenovirüs	MHC ekspresyonunun artmasının önlenmesi, VA1 interferon ile indüklenen protein kinaz C nin çift sarmallı RNA ile aktivasyonu
	Herpes simplex virüs	Protein sentezi için başlatıcı faktörünün inaktivasyonunu tersine döndürmek için PKR'yi inaktive edip fosfotazı aktive eder
Bağışık Hücre Fonksiyonları		
Dendritik hücre (DC) fonksiyonlarında bozulma	Kızamık, hepatit C	DC fonksiyonlarını engelleyen IFN-β'nın uyarılması
Lenfosit fonksiyonlarında bozulma	Herpes simplex virüs	CD8 T hücre aracılı ölümün engellenmesi
	İnsan immün yetmezlik virüsü	Makrofajların değişimi ve CD4 T hücrelerinin ölümü
	Kızamık virüsü	NK, T ve B hücrelerinin baskılanması
İmmün baskılayıcı faktörler	Epstein-Barr virüs	CD4 TH1 yardımcı T-hücre yanıtlarının BCRF-1 (IL-10 benzeri) ile baskılanması
Azalmış Antijen Sunumu		
Sınıf I MHC ekspresyonunun azalması	Adenovirüs 12	Sınıf I MHC ağır zincirinin sınıf I MHC transkripsiyon 19-kDa proteine (E3 geni) önlenmesi, translokasyonun yüzeye blokajı
	Sitomegalovirüs (CMV)	H301 proteini, β-2 mikroglobulin ve Sınıf I MHC moleküllerinin yüzey ekspresyonunu durdurur
	Herpes simpleks virüs	ICP47 TAP'ı bloke ederek, ER içine peptid girişini ve Sınıf I MHC moleküllerinin bağlanmasını engeller
Enflamasyonun Engellenmesi		
	Poxvirus, adenovirüs	IL-1'in veya tümör öldürücü faktörün etkilerinin durdurulması

IFN, interferon; IL, interlökin; MHC I, majör histokompatibilite kompleksi, antijen tip 1; NK, doğal öldürücü; PMN, polimorfonükleer nötrofil; TAP, antijen üretimi ile ilgili taşıyıcı.

Tablo 12–6. Antiparaziter Bağışık Yanıta Örnekler

Parazit	Ortam	Ana Konak Etki Mekanizması*	Kaçınma Metodu
Trypanosoma brucei	Kan akımı	Antikor + kompleman	Antijenik değişme
Plasmodium türleri	Hepatosit, kan hücreleri	Antikor, sitokinler (TH1)	Hücre içi, antijenik değişme
Toxoplasma gondii	Makrofaj	O2 metabolitleri, NO, lizozomal enzimler (TH1)	Füzyonun lizozomlar etrafında engellenmesi
Trypanosoma cruzi	Birçok hücre	O2 metabolitleri, NO, lizozomal enzimler (TH1)	Lizozom içinde sindirimden kaçınmak için sitoplazma içine kaçış
Leishmania türleri	Makrofaj	O2 metabolitleri, NO, lizozomal enzimler (TH1)	O2 patlaması (burst) nın bozulması ve ürünlerinin temizlenmesi, sindirimden kaçma
Trichinella spiralis	Sindirim sistemi, kan kas	Myeloid hücreler, antikor + kompleman (TH2)	Kas içinde kist oluşturma
Schistosoma mansoni	Deri, kan, akciğerler, portal ven	Myeloid hücreler, antikor + kompleman (TH2)	Konak antijenlerinin edinilip antikor tarafından durdurulması, çözünür antijenler ve immün kompleksler, antioksidanlar
Wuchereria bancrofti	Lenfatik sistem	Myeloid hücreler, antikor + kompleman (TH2)	Kalın hücredışı kütikil, antioksidanlar
Helmintler	Sindirim sistemi	IgE	Hücredışı kütikil

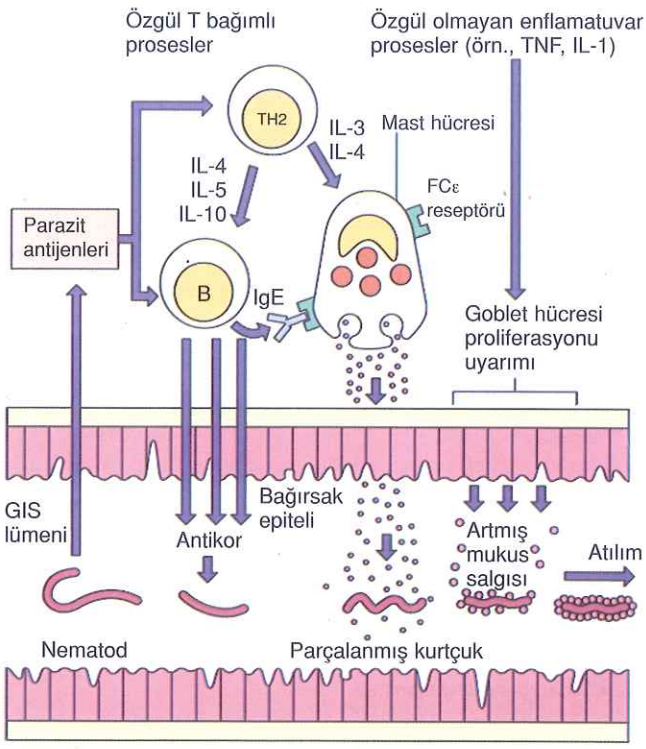
From Roitt, et al: Immunology, 4th ed. St Louis, Mosby, 1996.
**Antikor, hücre dışı patojenler için en önemlisidir. Hücresel immünite (TH1 yanıt) hücreiçi patojenler için en önemlisidir.*

hücreleri) veya TNF-α (diğer makrofajlar tarafından üretilir) ile aktive edilmesi ve **oksijen-bağımlı öldürme mekanizmalarının** (peroksit, süperoksit, nitrik oksit) indüksiyonu takip eder. Parazit, makrofaj içerisinde üreyebilir ve makrofaj TH1 yanıt tarafından aktive edilmediği sürece takip eden bağışık tanımadan kaçabilir.

IFN-γ nın TH1 yanıt sonucu üretimi ve makrofajların aktivasyonu da, hücre-içi protozoalara karşı savunma ve karaciğerde yerleşen *Schistosoma mansoni* yumurta ve kurtçukları etrafında **granülom** oluşumu için gereklidir. Hücre katmanları şeklinde oluşan granülom, karaciğeri yumurtalar tarafından üretilen toksinlere karşı korur. Bunun yanında, granülom aynı zamanda sonunda hipertansiyon ve siroza yol açan, karaciğere venöz kan akımını engelleyen fibrozise neden olmaktadır.

Nötrofiller, hücredışı parazitleri fagosite edip, hem oksijen-bağımlı hem de oksijen-bağımsız mekanizmalar yolu ile öldürürler. **Eosinofiller** parazitler etrafında konumlanıp larva ve kurtçukların yüzeyindeki IgG veya IgE'ye bağlanır ve hücreiçi granüllerinin plazma membranı ile kaynaşması ile degranüle olup hücrelerarası boşluğa '**major basic protein**' salarlar. Major basic protein parazit için toksiktir.

Paraziter kurtçuk enfeksiyonları için CD4TH2 T hücreleri tarafından üretilen sitokinler IgE üretimi ve mast hücre aktivasyonunun uyarılması için çok önemlidir (Şekil12-10). Mast hücrelerindeki Fc algaçlarına bağlanan IgE, hücreleri enfekte eden



Şekil 12–10 Nematodların GIS'ten temizlenmesi. TH2 yanıtlar antikor üretiminin indüklenmesi için önemlidir. Antikor, kurtçuğa hasar verebilir. İmmünoglobulin E (IgE), mast hücreleri, histamin ve toksik maddelerin salınımı ve artmış mukus salgısı ile ilgilidir ve aynı zamanda atılımını indükler. IL, interlökin; TNF, tümör nekrozan faktör. *(Roitt et al. Immunology, 4th ed. St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır).*

parazitin antijenlerine yönlendirir. Bağırsakların lümeninde, mast hücre yüzeyindeki IgE nin çapraz bağlanması ve antijen bağlanması, parazit için toksik maddelerini ve histamin salınımını indükler ve paraziti saracak şekilde mukus salgılanmasını ve kurtçuğun atılımını indükler.

IgG antikoru, opsonin olarak ve parazit üzerindeki komplemanı aktive etmek suretiyle antiparazitik bağışıklıkta önemli rol oynar.

Parazitlerin Bağışıklık Mekanizmalarından Kaçışı

Hayvan parazitleri omurgalı konaklarda kronik enfeksiyon oluşturmada kayda değer mekanizmalar geliştirmişlerdir (Tablo 12-6'ya bakınız). Bu mekanizmalar hücre içi büyüme, fagositik öldürmenin etkisizleştirilmesi, engelleyici antijen salınımı (örn. *Trypanasoma brucei, Plasmodium falciparum*) ve bağışık yanıtın ulaşmasını engelleyen kist oluşturmadır (örn., protozoa: *Entamoeba histolytica*; helmintler: *T. spiralis*). Afrika kaynaklı tripanozomalar yüzey antijenini kodlayan genlerini tekrar düzenleyip antijenik görüntülerini değiştirebilirler. Schistozomlar, konak MHC molekülleri de dahil olmak üzere kendilerini konak antijenleri ile kaplayabilirler.

Diğer Bağışık Yanıtlar

Antitümör yanıtlar ve doku nakillerinin reddi öncelikle T hücreleri tarafından yönlendirilir. CD8 sitolitik T hücreleri embriyonik proteinler, mutasyona uğramış proteinler, sınıf I MHC proteinleri üzerinde bulunan diğer proteinleri eksprese eden tümörleri tanıyıp öldürürler (peptid sunumunun endojen yolu). Bu proteinler, tümör hücreleri tarafından uygunsuz olarak eksprese edilebilir ve konak bağışık yanıtı bunlara karşı tolerans geliştirmiş olmayabilir. Bunu yanında, IL-2 tedavisi in vitro olarak tümör hücrelerine karşı lenfokinle aktive olan öldürücü (lymphokine activated killer [LAK]) hücreleri ve NK hücreleri oluşturur, ve IFN-γ ile aktive olmuş ('kızgın') makrofajlar da tümör hücrelerini ayırt edip öldürebilirler.

Doku nakillerinde kullanılan allograftların T hücre reddi, yabancı sınıf I MHC antijenler üzerinde eksprese olan yabancı peptidlerin tanınması ile tetiklenir. Nakil edilmiş dokunun konak tarafından reddine ek olarak, doku veya kan nakli vericisindeki hücreler, alıcı konağa karşı **greft versus host (GVH) yanıtı** şeklinde reaksiyon gösterebilir. T hücre aktivasyonunun in vitro testi ve GVH benzeri yanıt gelişmesi bir **karışık lenfosit reaksiyonudur**. Aktivasyon genellikle DNA sentezi olarak ölçülür (radyoaktif timidin içselleşmesi testi).

İmmünopatogenez

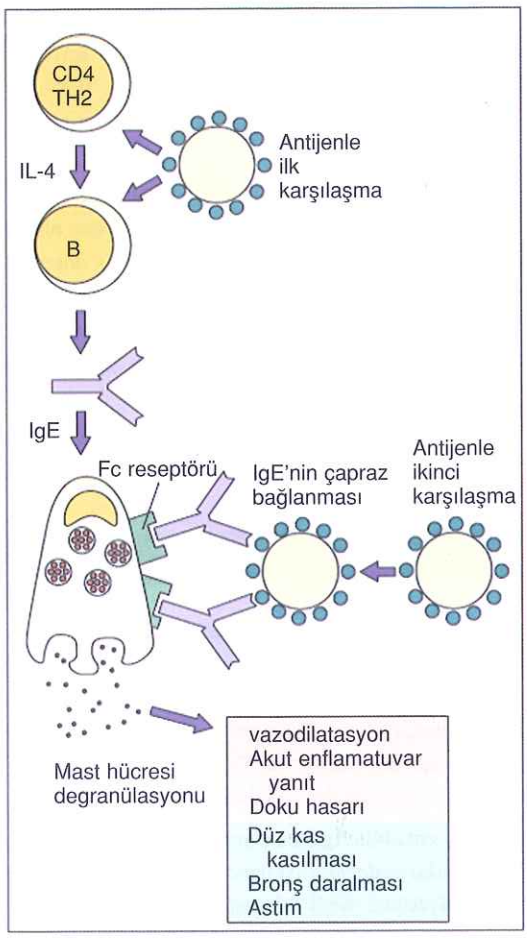
Hipersensitivite Reaksiyonları

Bir kere aktive olduktan sonra, bağışık yanıtın kontrolü zordur ve doku hasarına neden olur. Hipersensitivite reaksiyonları, özellikle viral enfeksiyonlar olmak üzere mikrobiyal enfeksiyonlarla ilgili birçok semptomdan sorumludur. *Düzenleyiciler ve süreç* dört tip hipersensitivite yanıtı belirler (Tablo 12-7).

Tip I hipersensitivite **IgE** tarafından oluşur ve *alerjik, atopik* ve *anaflaktik reaksiyonlarla* ilişkilendirilmiştir (Şekil 12-11). IgE alerjik reaksiyonları hızlı oluşan reaksiyonlardır. IgE, mast hücreleri üzerindeki Fc algaçlarına bağlanır ve antijenler (**alerjenler**) için hücre yüzey algaçları haline dönüşürler. Birçok hücre yüzey molekülünün allerjenler tarafından çapraz bağlanması (örn., polen) degranülasyonu tetikler ve eosinofil, nötrofil ve

Tablo 12–7. Hipersensitivite Reaksiyonları

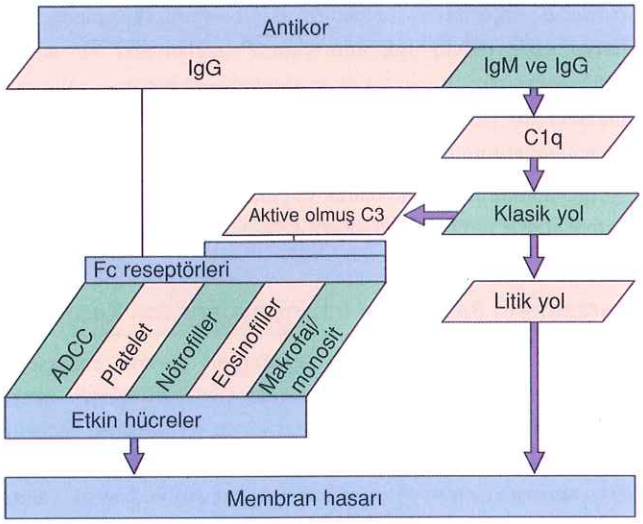
Reaksiyon Tipi	Ortaya Çıkma Zamanı	Anahtar Özellikler	Yararlı Etkileri	Patolojik Etkiler
Tip I	< 30 dk	Vazoaktif mediatörlerin immünglobülin E bağımlı, çözünür antijeninin tetiklediği salınımı	Antiparaziter yanıtlar ve toksin nötrolizasyonu	Lokal allerjiler (örn., saman nezlesi, astım) sistemik anaflaksi
Tip II	< 8 saat	C'-aracılı sitotoksisite ve ADCC'yi indükleyen hücreye bağlı antikor	Hücre dışı bakterilerin ve diğer duyarlı mikropların direkt lizisi ve fagositozu	Eritrositlerin parçalanması (örn., transfüzyon reaksiyonları, Rh hastalığı
Tip III	< 8 saat	C' çözünür antijen-antikor bileşiğini aktive eder	Hücre-dışı mikropların mevkiinde akut enflamatuvar reaksiyon ve mikropların temizlenmesi	Arthus reaksiyonu (lokalize) Serum hastalığı ve ilaç reaksiyonları (generalize) Sistematik otoimmün hastalıklar
Tip IV	24-72 saat (akut) > 1 hafta (kronik)	MHC-II tarafından CD4 hücrelerine sunulan çözünür antijen TH1 sitokinlerinin salınımına makrofajların ve sitotoksik T lenfositlerinin aktivasyonuna neden olur	Mantar, hücre içi bakteriler ve virüsler ile oluşan enfeksiyonlara karşı korunma	Akut: Kontakt dermatit, tüberküloz deri testi Kronik: Granülom oluşumu, doku nakli reddi



Şekil 12–11 Nematodların GIS'ten temizlenmesi. TH2 yanıtlar antikor üretiminin indüklenmesi için önemlidir. Antikor, kurtçuğa hasar verebilir. İmmünoglobulin E (IgE), mast hücreleri, histamin ve toksik maddelerin salınımı ve artmış mukus salgısı ile ilgilidir ve aynı zamanda atılımını indükler. IL, interlökin; TNF, tümör nekrozan faktör. *(Roitt et al. Immunology, 4th ed. St Louis, Mosby, 1996'dan alınmıştır).*

mononükleer hücreleri çekmek için **kemoattraktanların** (sitokinler lökotrienler); vazodilatasyon ve ödemi indüklemek için **aktivatörlerin** (histamin, platelet-aktive edici faktör, triptaz, kininojenaz); bronşiyal düz kaslarını direkt olarak etkilemek ve mukus salgılamayı indüklemek için **spazmojenlerin** (histamin, prostaglandin D2, lökotrienler) salgılamasını tetikler. Desensitizasyon (alerjen enjeksiyonları) alerjene bağlanan IgG üretir ve alerjenin IgE'ye bağlanmasını önler.

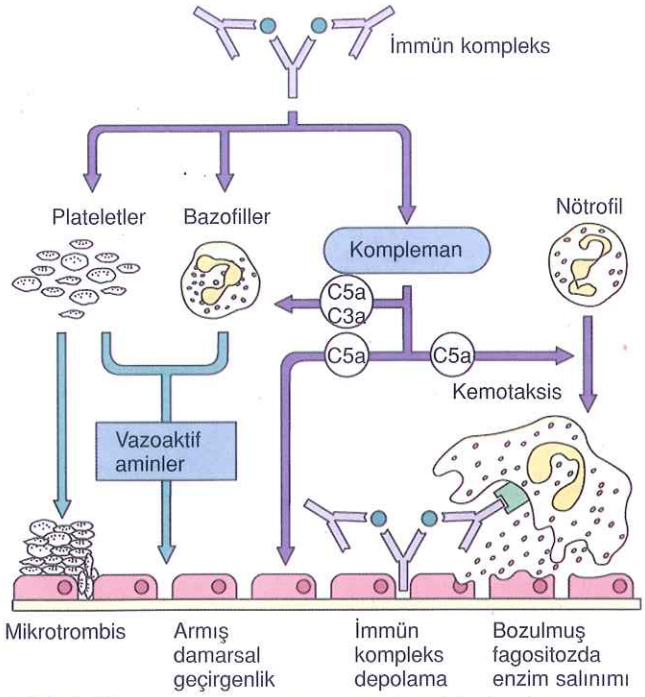
Tip II Hipersensitivite hücre yüzey moleküllerine **antikorun bağlanması** nedeniyle oluşur. Bunu takiben **klasik kompleman şelalesi** *veya hücresel mekanizmalarla* sitolitik yanıtlar aktive olur (Fig12-12). Bu reaksiyonlar doku veya kan naklini takiben 8 saatte veya kronik hastalığın bir parçası olarak oluşur. Bu reaksiyonların örnekleri: (1) myasthenia gravis (nöronlardaki asetil kolin algaçlarına karşı gelişen antikorlar). (2) otoimmün hemolitik anemi, ve (3) Goodpasture sendromu (akciğer ve böbrekte basal membran hasarı). Diğer bir örnek ise, ikinci bebeğin fetal



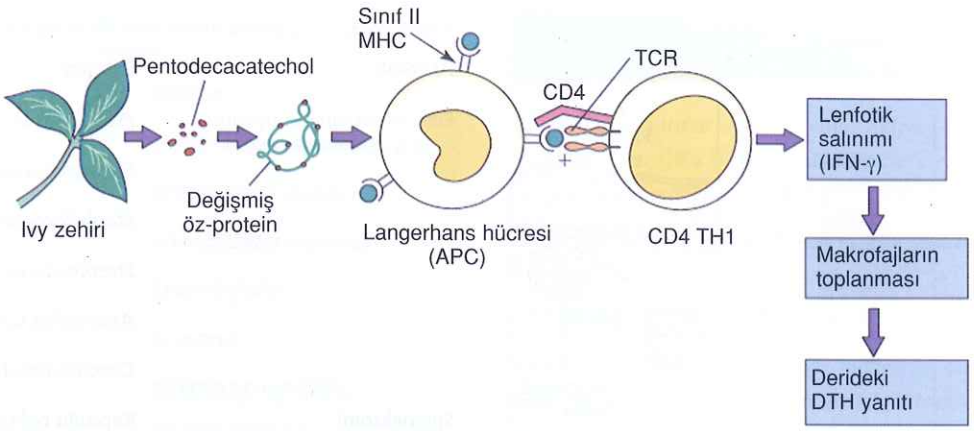
Şekil 12–12 Antikor ve kompleman aracılı tip II hipersensitivite. Kompleman aktivasyonu kompleman yolağı ve efektör hücrelerin aktivasyonu ile direkt hücre hasarını indükler. Buna örnekler: Goodpasture sendromu, yenidoğanlarda Rh faktörüne yanıtlar, ve otoimmün endokrinopatilerdir. ADCC, antikor-bağımlı hücresel sitotoksisite; Ig, immünoglobulin.

eritrositlerine karşı oluşan maternal antikorun oluşturduğu reaksiyon nedeniyle oluşan yenidoğan hemolitik hastalığıdır (Rh uygunsuzluğu).

Tip III Hipersensitivite reaksiyonu immün kompleksler ile kompleman aktivasyonu soncu oluşur (Şekil 12-13). Kanda, çok



Şekil 12–13 Tip III hipersensitivite: immün kompleks depolanması. İmmün kompleksler böbrek veya vücutta herhangi bir yerde toplanabilirler, komplemanı aktive edebilirler, ve diğer hasar verici yanıtlara neden olabilirler. Bu reaksiyonlara örnek olarak; serum hastalığı, kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilgili nefrit ve Arthus reaksiyonu verilebilir.



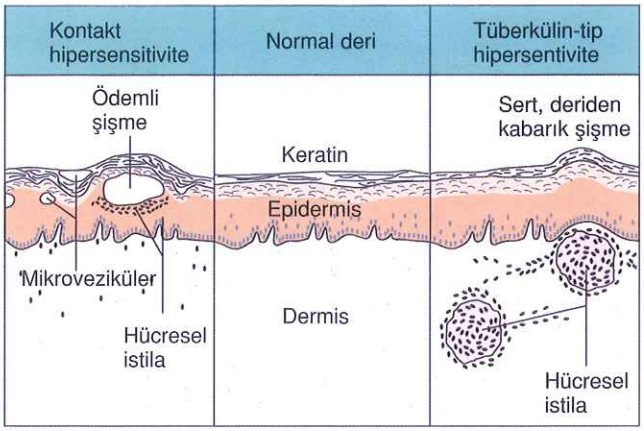
Şekil 12–14 Tip IV hipersensitivite: CD4 T hücresi (TH1) aracılı gecikmiş tip hipersensitivite (DTH). Bu durumda kimyasal olarak modifiye edilmiş öz proteinler işlenirler ve enflamasyonu indükleyen sitokin (IFN-γ'yı da kapsar) salgılayan CD4 hücrelerine sunulurlar. DTH'nin diğer örnekleri, tüberkülin yanıtı (pürifüye protein derivatif testi [PPD]) ve nikel gibi metallere reaksiyondur. APC, antijen sunan hücre; TCR, T hücre algacı.

miktarda çözünmüş antijen varlığında, büyük antijen-antikor kompleksleri oluşur ve kılcal damarlarda toplanırlar (özellikle böbrekte) ve klasik kompleman şelalesini başlatırlar. Kompleman şelalesinin aktivasyonu enflamatuvar reaksiyonları başlatır. İmmün kompleks hastalığı, inatçı enfeksiyonlar (örn., hepatit B, sıtma, stafilokokkal enfektif endokardit), otoimmünite (örn., romatoid artrit, sistemik lupus eritamatöz), veya sürekli antijen inhalasyonu (örn., mold, bitki, veya hayvan antijenleri) nedeniyle oluşabilir. Örneğin, hepatit B enfeksiyonu glomerülonefrite yol açan immün komplekslerin oluşmasını indükleyen çok miktarda hepatit B yüzey antijeni üretir. Tip III Hipersensitivite reaksiyonları presensitize insanlarda, kırmızılık ve şişlik ile karakterize olan **Artus reaksiyonu** oluşturan antijenin intradermal enjeksiyonu ile indüklenir. Serum hastalığı, dış alerjik alveolit (solunan fungal antijenler) ve glomerülonefrit, tip III hipersensitivite reaksiyonları sonucu oluşur.

Tip IV Hipersensitivite yanıtları, **TH1-aracılı gecikmiş tip hipersensitivite (DTH)** enflamatuvar yanıtlardır (Şekil 12-14 ve Tablo 12-8). Antijenin, **CD4 T hücrelerine** sunulması ve bu hücrelerin yanıt oluşturabilmesi için **makrofajları aktive etmesi** 24-48 saat sürmektedir. Mantar ve hücreiçi bakteriyel enfeksiyonların (örn., *Mycobacteria*) kontrolü için gerekli olmasına rağmen, DTH, **kontakt dermatit** (örn., kozmetikler, nikel) ve ivy zehrine karşı oluşan yanıttan da sorumludur. **Tüberkülin antijeninin** deri içine enjeksiyonu 48-72 saat içerisinde sert şişlik oluşturur ve daha önce *Mycobacterium tuberculosis*'le karşılaşmanın göstergesidir (Şekil 12-15). Granülomlar, *M. tuberculosis*'in devamlı olarak hücreiçinde büyümesine reaksiyon olarak oluşur. Bu yapılar, devamlı olarak aktive edilmiş makrofajlar tarafından oluşturulmuş epiteloid hücreler, lenfositler tarafından çevrelenmiş birleşmiş epiteloid hücreler (çok çekirdekli dev hücreler) ve fibroblastlar tarafından kollajen depolanması sonucu oluşmuş fibroz'dan oluşur. Granülomlar, CD4 T hücreleri IFN-γ temin ettiği sürece *M. tuberculosis*'in yayılımını sınırlarlar. Granülomatöz hipersensitivite tuberküloz, leprosy, schistosomiasis, sarkoidoz ve Crohn hastalığı'nda oluşur.

Tablo 12–8. Dört Tip Gecikmiş Tip Hipersensitivite Reaksiyonlarının Önemli Özellikleri

Tip	Reaksiyon Zamanı	Klinik Görünüm	Histolojik Görünüm	Antijen
Jones-Mote	24 saat	Deride kabarma	Bazofiller, lenfositler, mononükleer hücreler	Deriiçi antijeni: ovarbümin
Kontakt	48 saat	Egzama	Mononükleer hücreler, ödem epidermisin deriden yükselmesi	Epidermal: nikel, lastik ıvy zehiri
Tüberkülin	48 saat	Ateşli veya ateşsiz seyreden lokal sertleşme ve kabarma	Mononükleer hücreler, lenfositler ve monositler, azalmış makrofajlar	Dermal; tuberkülin, mikobakteriyel ve leishmanial
Granülomatöz	4 hafta	Deride sertleşme	Epiteloid hücre granülomaları, dev hücreler, makrofajlar nekrozlu veya nekrozsuz fibrosis	Makrofajların içindeki kalıcı antijen veya entijen-antikor kompleksleri veya "immünolojik olmayan" (örn., talcum tozu)



Şekil 12–15 Kontakt ve tüberkülin hipersensitivite yanıtları. Bu tip IV yanıtlar hücre aracılıdır fakat semptomları ve hücre enflamasyon sahası farklıdır. Kontakt hipersensitivite epidermiste oluşur ve vezikül oluşumuna yol açar; tüberkülin tip hipersensitivite dermiste oluşur ve şişlik ile karakterizedir.

Otoimmün Tepkimeler

Normalde, kişi fetus halinde iken ve hayatın daha sonraki evrelerinde kendi-antijenlerine karşı tolerans geliştirir (örn., oral tolerasyon). Buna rağmen, bağışık tepkimelerin kontrolden çıkması, mikrobiyal antijenlerle (örn., grup A streptokokkal enfeksiyon, romatizmal ateş) çapraz-reaktivite, tümör veya enfeksiyonla (sıtma, Epstein-Barr enfeksiyonu) indüklenen lenfositlerin poliklonal aktivasyonu veya özgül antijenlere toleransın olmaması sonucu veya genetik yatkınlık ile meydana gelebilir.

Oto-immün reaksiyonlar oto-antikorların, aktive olmuş T hücrelerinin veya hipersensitivite reaksiyonlarının sonucu oluşur. Belli MHC antijenleri olan insanlar otoimmün tepkimeler için daha yüksek risklidir (örn., HLA-B27 [insan lökosit antijeni]: juvenil romatoid artrit, ankilozin spondilit). Kanıtlar gösteriyor ki, "myelin basic proteine" karşı oluşan enflamatuvar yanıt insan herpes virüsü gibi bir veya daha fazla virüse karşı oluşan bağışık yanıtlar ile tetiklenebilir.

İmmün Yetmezlik

İmmünyetmezlik, genetik bozukluklar (örn., steroid tedavisi, kanser kemoterapisi, doku nakli reddinin kemoteröpotik olarak baskılanması) açlık, ilaca bağlı immün baskılanma, kanser (özellikle bağışık hücresi orijinli) veya hastalık (örn., AIDS) veya doğal olarak yenidoğan ve hamile bayanlarda ortaya çıkabilir.Özgül yanıtlardaki eksiklikler, aslında bu yanıtlarla kontrol altına alınması gereken enfeksiyöz ajanlar nedeniyle oluşan ciddi enfeksiyonlar için hastayı yüksek risk altına sokar (Tablo 12-9). Bu doğal deneyler, özgül enfeksiyonların kontrolünde özgül cevapların önemini göstermektedir.

Tablo 12–9. Bağışık Yanıttaki Kusurlarla İlgili Enfeksiyonlar

Aksaklık	Patojen
Fiziksel sebeplerle uyarım (e.g., yanık, travma)	*Pseudomonas aeruginosa*
	Staphylococcus aureus
	Staphylococcus epidermidis
	Streptococcus pyogenes
	Aspergillus türleri
	Candida türleri
Splenektomi	Kapsüllü bakteri ve mantarlar
Öldürme, fagositoz ve harekette granülosit ve monosit kusurları (nötropeni)	*S. aureus*
	S. pyogenes
	Haemophilus influenzae
	Gram-negatif basiller
	Escherichia coli
	Klebsiella türleri
	P. aeruginosa
	Nocardia türleri
	Aspergillus türleri
	Candida türleri
Kompleman sisteminin tekli bileşenleri	*S. aureus*
	Streptococcus pneumoniae
	Pseudomonas türleri
	Proteus türleri
	Neisseria türleri
T hücreleri	Sitomegalovirüs
	Herpes simpleks virüs
	Herpes zoster virüs
	İnsan herpesvirüs 8
	Listeria monocytogenes
	Mycobacterium türleri
	Nocardia türleri
	Aspergillus türleri
	Candida türleri
	Cryptococcus neoformans

Devamı

Tablo 12–9. Bağışık Yanıttaki Kusurlarla İlgili Enfeksiyonlar–devamı

Aksaklık	Patojen
	Histoplasma capsulatum
	Pneumocystis jirovecii
	Strongyloides stercoralis
B hücreleri	Enterovirüsler
	S. aureus
	Streptococcus türleri
	H. influenzae
	Neisseria meningitidis
	E. coli
	Giardia lamblia
	P. carinii
Birleşik immün yetmezlik	T ve B hücreleri için listelenmiş patojenlere bakınız

İmmün Baskılama

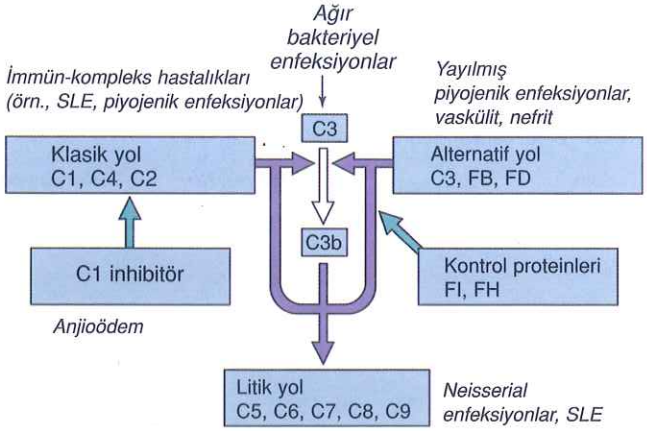
İmmün baskılama tedavisi, T hücreleri tarafından doku transferinin reddinin önlenmesi veya çok fazla olan enflamatuvar veya bağışık yanıtların azaltılması için önemlidir. Aspirin ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAIDs) enflamatuvar prostaglandinleri (örn., PGD_2) üreten siklooksijenazları hedef alır. Diğer antienflamatuvar tedaviler, TNF, IL-12 ve IL-1 in üretimini ve etkilerini hedef alır. Kortikosteroidler, T hücreleri için toksik olabilirler ve makrofajlar tarafından üretimini engellerler. TNF algaçlarının çözünür formları ve TNF'ye karşı oluşan antikorlar TNF'nin bağlanmasını engelleyerek etkisini önler. **Nakil için immün baskılama tedavisi** genellikle T hücrelerinin etkilerinin engeller veya parçalanmalarına neden olurlar. Siklosporin takrolimus (FK-506) ve rapamisin T hücrelerinin aktive olmasını engeller (Şekil 11-5'e bakınız). Anti-CD4 ligandı ve anti-IL-2, T hücrelerinin aktivasyonunu engellerken, anti-CD3 T hücre yanıtlarını baskılamak için T hücrelerinin kompleman aracılı lizisini indükler.

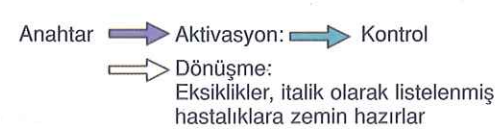
Kalıtsal Kompleman Eksiklikleri ve Mikrobiyal Enfeksiyon

C1q, C1r, C1s, C4 ve C2 bileşenlerinin kalıtsal eksikliği, pirojenik (pü üreten) stafilokokkal ve streptokokkal enfeksiyonlara daha fazla oranda duyarlılığa neden olan klasik kompleman yolu aktivasyonundaki noksanlarla ilgilidir (Şekil 12-16). Bu bakteriler γ/δ T hücreleri tarafından kontrol edilmezler. **C3 eksikliği** daha yüksek oranda pirojenik enfeksiyonlara da yol açan klasik ve alternatif yolların aktivasyonunda aksaklık oluşmasına yol açar. Properdin faktörlerindeki defektler, pirojenik enfeksiyonlara olan duyarlılığı da arttıran alternatif yolun aktive olmasını engeller. Son olarak, C5 ten C9'a kadar eksiklikler *Neisseria* türleri ile oluşan yaygın enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına neden olan hücre öldürülmesindeki defektlerle ilgilidir.

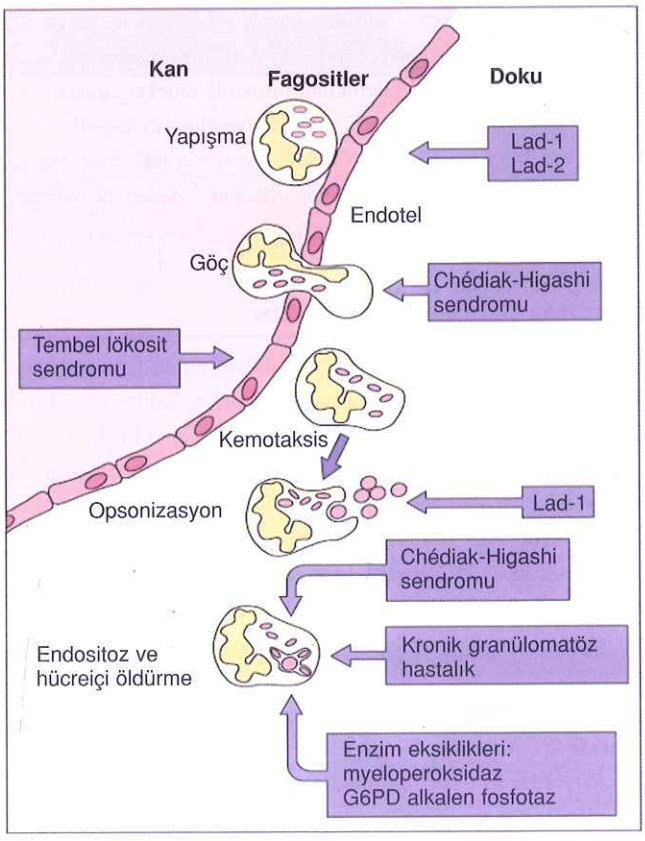
Fagositoz Sürecindeki Aksaklıklar

Kusurlu fagositleri olan insanlar bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlı iken viral ve protozoal enfeksiyonlara değildirler (Şekil 12-17). Oksijen-bağımlı öldürmenin klinik ilintisi süperoksit anyonlarını oluşturamayan ve düşük sitokrom b seviyeleri olan çocuklardaki **kronik granülomatöz hastalıkla** tariflenmiştir. Fagositoz normal olmasına rağmen, bu çocukların NADP oksidasyon kapasitesinde ve bakteriyi oksidatif yolla parçalamada bozulmalar vardır. **Chediak Higashi Sendromu** olan hastalarda, kemik iliğindeki nötrofiller olgun değilken nötrofil granülleri birleşir. Bu hastalardaki bakterileri fagosite edebilmelerine rağmen, öldürme becerilerinde çok fazla azalma olmaktadır. Asplenik bireyler kapsüllü organizmalarla oluşan enfeksiyonlarda risk altındadır çünkü, bu insanlar, dalak makrofajları ile yapılan filtre mekanizmasından yoksundur. Diğer eksiklikler Şekil 12-17'de gösterilmiştir.





Şekil 12–16 Kompleman yolundaki eksikliklerin sonuçları. Faktör B hücre yüzeyindeki C3b'ye bağlanır, ve alternatif yolun bir parçası olarak plazma serin proteaz D B-C3b'yi koparıp aktive eder. Faktör FI ve FH komplemanın uygunsuz aktivasyonunu sınırlar. FH C3b'ye bağlanır ve aktivasyonu önler ve FI için kofaktördür. FI C3b ve C4b'yı koparan serin proteazdır. SLE, sistemik lupus eritematözüs.



Şekil 12–17 Fagosit fonksiyon bozukluğunun sonuçları. G6PD, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz; Lad, lökosit yapışma eksikliği.

Antijen-Özgül Bağışık Yanıtlardaki Eksiklikler

T hücre fonksiyonları eksik olan insanlar (1) özellikle zarflı ve sitolitik olmayan virüsler ve latent enfeksiyon oluşturan tekrarlayan virüs enfeksiyonlarına, (2) hücreiçi bakterilere ve (3) mantarlara karşı duyarlıdır. T hücre eksiklikleri aynı zamanda B hücre antikor yanıtlarının olgunlaşmasını engellerler. T hücre eksiklikleri genetik bozukluklar (örn., X'e bağlı immün yetmezlik sendromu, Duncan hastalığı, DiGeorge sendromu) (Tablo 12-10), enfeksiyonlar (örn., HIV ve AIDS), kanser kemoterapisi ve doku nakli için immün-baskılama terapisi nedeniyle oluşabilir.

Yenidoğanın bağışıklık sisteminin olgun olmaması, onları, herpesvirüs enfeksiyonları da dahil olmak üzere TH1 ilgili bağışık yanıtlarla engellenebilen enfeksiyonlara duyarlılığını arttırır. Yenidoğanlar, IFN-γ'nın yetersiz üretimi nedeniyle TH1 yanıtlardan yoksundurlar. Benzer şekilde, çocukların hücre aracılı ve enflamatuvar yanıtlarının daha az belirgin olması herpes ve hepatit B enfeksiyonlarının ağır geçmesini engellerken, tam olmayan iyileşme nedeniyle kronik hepatit B virüs hastalığı oluşumu potansiyelini arttırmaktadır. Hamilelik, fetusun reddini önlemek için immün baskılayıcı önlemleri indükler.

B hücre eksiklikleri antikor üretiminin tamamen durması, sınıf değiştirme (class switching) ve özgül altsınıfı antikorlar üretme yeteneklerini kaybetme ile sonuçlanabilir. Antikor üretimi yapamayan insanlar **bakteriyel enfeksiyonlara** çok duyarlıdır. Beyaz ırkta 700'de 1 oranında görülen IgA eksikliği, **solunum yolu enfeksiyonlarına** daha yüksek oranda duyarlı olmakla sonuçlanmaktadır.

Tablo 12–10. Lenfositlerin İmmün Yetmezliği

Durum	T Hücresi No	T Hücresi Fonksiyonu	B Hücresi No	Serum Antikorları	Oran*
XLA, Bruton sendromu	√	√	↓↓	IgG, IgA, IgM↓↓	Nadir
X-SCID	↓↓	↓	√	↓	Nadir
XLP, Duncan sendromu	√	↓	√	√ veya ↓	Nadir
X-hyper IgM (CD40L mutasyonu)	√	↓	√	IgG↓↓, IgA↓↓, IgM↑	Nadir
Wiskott-Aldrich sendromu	√	↓	√	IgA↑, IgE↑, IgM↓	Nadir
ADA eksikliği (SCID)	↓↓	↓↓	↓	↓	Çok nadir
PNP eksikliği (SCID)	↓	↓	√	√	Çok nadir
HLA eksikliği	√	↓	√	Poor Ag response	Çok nadir
Ataksia telangiektazi	↓	↓	√	IgE↓, IgA↓, IgG2↓	Seyrek
DiGeorge sendromu	↓↓	↓	√	√	Çok nadir
IgA eksikliği	√	√	√	IgA↓	Yaygın

Brostoff J, Male DK: Clinical Immunology: An Illustrated Outline, St Louis, Mosby, 1994'ten alınmıştır.
ADA, adenozin deaminat; Ag, antijen; HLA, insan lökosit antijeni; Ig, immünoglobulin; PNP, purin nükleosit fosforilaz; XLA, X-e bağlı agamaglobulinemi; XLP, X-e bağlı lenfoproferatif (sendrom); X-SCID, X'e bağlı ağır kombine immün yetmezlik; √ = normal; ↑ = artmış; ↓ = azalmış veya defektif.
**Ortalama oranlar: çok nadir = $<10^{-6}$; nadir = $10^{-5} - 10^{-6}$; yaygın = $10^{-2} - 10^{-3}$.*

Sorular

1. Aşağıdaki farklı tip aşılara karşı gelişebilecek bağışık yanıt tiplerini tarif ediniz. Aşıların prosesini, antijen sunumlarını ve tüm yanıt oluşumuna dahil olan hücre ve sitokinleri de dikkate alınız.
   a. Tetanoz toksoidi: formalinle sabitlenmiş, ısı ile inaktive edilmiş tetanoz toksin proteini
   b. İnaktive polio aşısı: Kimyasal yollarla replikasyon özelliğini kaybetmiş inaktive poliovirüsünün kas içine enjeksiyonu
   c. Canlı zayıflatılmış kızamık aşısı: hücre içinde çoğalan ve hücre içinde ve hücre yüzeyinde antijenlerini sunan virüsün kas içine enjeksiyonu
2. Aşağıdaki tabloyu ayrı bir kağıda geçirip boş kutucukları doldurunuz.

İmmün Yetmezlik Hastalığı	İmmün Eksiklik	Özgül Enfeksiyonlara Duyarlılık
Cheidiak-Higashi sendromu		
Chronic granulomatous disease		
Kompleman C5 eksikliği		
Kompleman C3 eksikliği		
IgA eksikliği		
X'e bağlı agamaglobolinemi		
X'e bağlı T hücre eksikliği		
AIDS		
DiGeorge sendromu		
IgE eksikliği		

Kaynakça

Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007.

Alcami A, Koszinowski UH: Viral mechanisms of immune evasion. Trends Microbiol 8:410-418, 2000.

DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M: Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2007.

Janeway CA, et al: Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 6th ed. New York, Current Biology and Garland, 2004.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: Kuby Immunology, 6th ed. New York, WH Freeman, 2007.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.

Male D: Immunology, 4th ed. London, Elsevier, 2004.

Mims C, et al: Medical Microbiology, 3rd ed. London, Elsevier, 2004.

Novak R: Crash Course Immunology. Philadelphia, Mosby, 2006.

Rosenthal KS: Are microbial symptoms "self-inflicted"?: The consequences of immunopathology. Infect Dis Clin Pract 13:306-310, 2005.

Rosenthal KS: Vaccines make good immune theater: Immunization as described in a three-act play. Infect Dis Clin Pract 14:35-45, 2006.

Rosenthal KS, Wilkinson JG: Flow cytometry and immunospeak. Infect Dis Clin Pract 15:183-191, 2007.

Sompayrac L: How the Immune System Works, 2nd ed. Malden, Mass, Blackwell Scientific, 2003.

Trends in Immunology: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

13

Antimikrobiyal Aşılar

Çeviren: Bülent Beşirbellioğlu

Aktif veya pasif bağışıklık; bakterilerin, bakteriyel toksinlerin, virüslerin veya diğer mikroorganizmaların hedef organa yayılımını veya enfeksiyon bölgesindeki aktivitelerini **bloke eder**. Bağışık bir bireyin bağışıklık cevabı, diğer bireylere oranla daha çabuk ve daha güçlü ortaya çıkar. Bir populasyonun bağışıklanması sonucunda hastalığa duyarlı bireylerin sayısı azalacağından, enfeksiyonun yayılımı durur (**toplum immünitesi**). Ulusal ve uluslararası bağışıklama programlarının hedefleri şunlardır:

1. Toplumun; boğmaca, difteri, tetanoz ve kuduzdan korunması.
2. Kızamık, kabakulak, kızamıkçık, varicella zoster virüs, *Haemophilus influenzae* tip *B* (Hib) ve *Streptococcus pneumoniae*'nun yayılımının kontrolü.
3. Batı yarım kürede "vahşi tip poliomyelit"in (aşı suşu ile değil de ortamdan doğrudan bulaşarak ortaya çıkan poliomyelit) ve tüm dünyada çiçek hastalığının ortadan kaldırılması.

Hastalıkların önlenmesi için, bağışıklama programlarının yanında; hastaların sağlıklı insanlarla temasını önleme (**karantina**), kaynağın ortadan kaldırılması (suların arıtılması gibi) veya yayılım yolunun ortadan kaldırılması (örneğin sivrisinek mücadelesi) gibi önlemler de alınabilir. Çiçek hastalığı, bu şekilde kontrol edilebilmiş bir enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1977'den itibaren uyguladığı "aşılama + karantina" kombine programı ile doğal çiçek hastalığı tüm dünyada ortadan kaldırılmıştır.

Aşı ile korunulabilen hastalıklar halen dünyada mevcuttur. Bunun yanında bağışıklama programları; (1) uygulanamamakta veya çok pahalı olmaktadır (gelişmekte olan ülkelerde) veya (2) ihmal edilmektedir (ABD'de olduğu gibi). Örneğin kızamık; birinci nedenden dolayı tüm dünyada yılda 2 milyon ölüme yol açmakta, ikinci nedenden dolayı ABD'de halen salgınlar yapmaktadır.

İmmünizasyon Tipleri

Pürifiye antikorların veya antikor içeren serumların; hızlı ve geçici koruma sağlamak veya tedavi amacıyla enjeksiyonu, **pasif immünizasyon** olarak adlandırılır. Yeni doğanlar, plasentadan geçen veya anne sütünde bulunan maternal immünglobülinler ile pasif doğal immünite edinirler.

Enfeksiyon ajanı (**doğal immünizasyon**) veya aşı içeriğindeki mikroorganizma/antijenleri (aşılama) gibi immünojen bir uyarılma sonucunda **aktif immünizasyon** gelişir. Virülan etken ile tekrar karşılaşıldığında, etkenin fonksiyonunu/yayılımını durdurabilecek antikorlar mevcuttur veya daha hızlı ve etkin koruma sağlayan sekonder immün cevap aktive olur.

Pasif İmmünizasyon

Pasif immünizasyon şu şekillerde kullanılır:

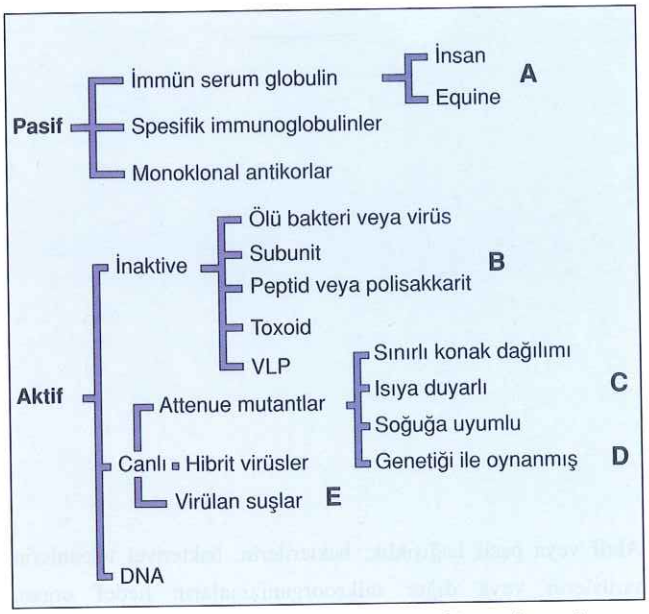
1. Bilinen bir maruziyette hastalığı önlemek için (örneğin Hepatit B'li kan ile kirlenmiş bir iğne ile yaralanma)
2. Süregiten bir hastalığın semptomlarını iyileştirmek için
3. Bağışıklığı baskılanmış bireyleri korumak için
4. Bakteriyel toksinlerin aktivitesini engelleyerek neden olabilecekleri hastalıkları önlemek için

Seropozitif insan veya hayvanlardan (at gibi) elde edilen immün serum globülinler birçok bakteriyel ve viral hastalığın profilaksisinde kullanılabilir (Tablo 13-1). İnsan serum globülini havuzlanmış plazmadan elde edilir ve normal erişkin antikorlarını içerir. Spesifik hiperimmün globülin preparatları; Hepatit B virüs (HBIg), Varicella Zoster virüs (VZIg), kuduz (RIg) ve tetanoz (TIg) için kullanılabilir. Hayvan kaynaklı immünglobülinlerdeki aşırı duyarlılık reaksiyonu (serum hastalığı) riskinden dolayı, insan kaynaklı immünglobülinler tercih edilmelidir.

Tablo 13–1. Maruziyet Sonrası Profilakside Kullanılabilecek İmmünglobülinler*.

Hastalık	Kaynak
Hepatit A	İnsan
Hepatit B	İnsan
Kızamık	İnsan
Kuduz	İnsan†
Suçiçeği	İnsan†
Sitomegalovirüs	İnsan
Tetanoz	İnsan†, At
Botulizm	At
Difteri	At

**Diğer etkenler için de immünglobülinler vardır.*
†Yüksek titrede spesifik antikorlar içerir, tedavide de kullanılabilir.



Şekil 13–1. İmmünizasyon tipleri. Antikorlar (pasif immünizasyon) enfeksiyon ajanın aktivitesini bloke etmek amacıyla kullanılabilir ya da immün yanıt doğal enfeksiyon veya aşılama ile oluşturulabilir (aktif immünizasyon). Pasif ve aktif immünizasyonun farklı formları gösterilmektedir. **A,** Eğer insan antikorları mevcut değilse at antikorları kullanılabilir. **B,** Aşı enfeksiyon ajanından saflaştırılan parçalardan oluşabilir ya da genetik mühendisliği (VLP [virüs-benzeri protein]) yoluyla oluşturulabilir. **C,** Hayvanlardan, embriyonik yumurtalardan ya da doku kültür hücrelerinden pasajla elde edilen aşı. **D,** Delesyon, insersiyon, reasortment ve diğer laboratuvarda üretilmiş mutantlar. **E,** İnsan virüsü ile ortak antijene sahip farklı türden virüsten oluşturulan aşı.

Monoklonal antikorlar, çeşitli etken ve hastalıklardan korunmak için geliştirilmişlerdir. Enfeksiyon hastalıkları yanında; inflamasyonlarda, sepsiste veya diğer endikasyonlarda ortaya çıkan aşırı sitokin cevabını engellemek için de kullanılırlar.

Aktif İmmünizasyon

"Vaccine (aşı)" kelimesi; düşük hastalandırıcılık özelliğine sahip bir poxvirus olan ve çiçek hastalığından korunmada kullanılmış olan "Vaccinia virüs"ten türetilmiştir. Klasik aşılar; oluşturdukları immün cevaba göre ikiye ayrılırlar: enfeksiyonla oluşturanlar (Vaccinia gibi **canlı aşılar**) ve enfeksiyonsuz oluşturanlar (**inaktive-subünit-ölü aşılar**) (Şekil 13–1). Deoksiribonükleik asit (DNA) **aşıları** yeni bir bağışıklama türüdür. Bu yaklaşımda plazmid DNA, kas veya deriye enjekte edilir ve doğal enfeksiyonda immünojen genlerini eksprese eden dendritik hücreler, kas hücreleri veya makrofajlar tarafından alınır. DNA aşılaması, T lenfosit immün cevabı uyarır.

İnaktive aşılar

İnaktive aşılar, koruyucu antikor oluşturmak için yüksek miktarda antijen içerirler ve enfeksiyon riski yoktur. İnaktive aşılar; bakterinin, toksinlerinin veya virüslerin kimyasal olarak (örneğin formalin) veya ısı ile inaktivasyonuyla veya etkenin komponentleri veya subünitlerinin saflaştırılması veya sentezi ile elde edilebilirler.

Bu aşılar genellikle bir **adjuvan** ile birlikte uygulanırlar. Adjuvan, dendritik hücre veya makrofajın uyarılmasını veya antijeni alımını arttırarak aşının immünojenitesini destekler. Çoğu adjuvanlar, antijen sunan hücreleri aktive eden T lenfosit cevabını uyarırlar. Çoğu aşı, antijenin yavaş salınması, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından yavaş alınması için alüminyum ile presipite edilmiştir. MF59 ve monofosforil lipit A (MPL), bazı yeni aşılarda kullanılan adjuvanlardır. Diğer adjuvanlar; emulsiyonlar, virüs benzeri partiküller, lipozomlar, bakteri hücre duvarı komponentleri ve polimerik surfaktanlardır. Atenue kolera toksini ve *Escherichia coli* lenfotoksini, intranazal veya oral immünizasyon sonrası sekretuar antikor (IgA) oluşumunda potent adjuvanlardır.

Tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilen veya onkojen potansiyeli bulunan ve atenue edilemeyen birçok virüs veya bakteriye karşı inaktive aşılar, atenue aşılara tercih edilir. İnaktive aşılar; aşı komponentlerine alerjisi olanlar dışında genellikle güvenlidir. Örneğin; çoğu antiviral aşılar yumurtada üretilirler ve yumurta alerjisi olan bireylerde kullanılamazlar. İnaktive aşıların dezavantajları ve canlı aşılarla karşılaştırması Tablo 13-2'de sunulmuştur.

Tablo 13–2. Canlı ve İnaktive Aşıların Avantaj ve Dezavantajları.

Özellik	Canlı	İnaktive
Uygulama yolu	Doğal* veya enjeksiyon	Enjeksiyon
Virüs dozu, fiyatı	Düşük	Yüksek
Doz sayısı	Tek+	Çoklu
Adjuvan ihtiyacı	Yok	Var±
Bağışıklık süresi	Uzun	Kısa
Antikor cevabı	IgG, IgA§	IgG
Hücresel immün cevap	Güçlü	Zayıf
Sıcağa duyarlılık	Var	Yok
İnterferens¶	Nadiren	Yok
Yan etkiler	Nadiren hafif semptomlar#	Nadiren kol ağrısı
Hastalandırıcı hale gelme	Nadiren	Yok

"White DO, Fener FJ. Immunoglobulin. Medical Virology, 3rd ed. New York, Academic, 1986." İsimli kaynaktan alınmıştır.

**Oral, bazen solunumsal.*

+6–10 yıl sonra tek booster gerekebilir (sarıhumma, kızamık, kızamıkçık).

±Genellikle etkisiz miktarda alüminyum kullanılır.

§Aşı oral veya solunum yoluyla verildiyse IgA oluşur. Oral polio aşısı vahşi tip virüsün bağırsaklarda çoğalmasını önler.

¶Diğer virüsleri ve enfeksiyonları engelleme.

#Özellikle kızamık ve kızamıkçıkta.

1. İmmünite genellikle yaşam boyu devam etmez.
2. İmmünite hücresel (TH2) değil, salgısaldır.
3. Aşı, lokal IgA cevabı oluşturmaz.
4. Destekleme dozu gerekir.
5. Daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.

İnaktive bakteri aşılarının 3 önemli tipi vardır: **toksoid** (inaktive toksin) **inaktive (ölü)** bakteri ve bakterinin **kapsül veya protein subünitleri**. Günümüzdeki bakteriyel aşılar Tablo 13-3'de listelenmiştir. Çoğu bakteriyel aşılar toksinlerin patojenik aktivitelerine karşı koruma sağlar.

İnaktive viral aşılar; **polio, hepatit A, influenza ve kuduz** için kullanılabilirler. Salk polio aşısı (inaktive poliomyelit aşısı- **IPV**), virüsün formaldehit inaktivasyonu ile hazırlanmıştır. Geçmişte, enfekte tavşan nöronları veya ördek embriyolarının formalin inaktivasyonu ile bir kuduz aşısı hazırlanmıştır. Oysa bugün, insan diploid doku kültürü hücrelerinde üreyen virüslerin kimyasal inaktivasyonu ile hazırlanmaktadır. Kuduz hastalığının yavaş seyrinden dolayı, virüse maruz kalan bireye hemen aşı yapılırsa, koruyucu antikor cevabı elde edilebilir.

Bir **subünit aşı** koruyucu immün cevap oluşturabilecek bakteriyel veya viral komponentleri içerir. Bakterilerin yüzey yapıları veya viral tutunma proteinleri (kapsit veya glukoproteinler) koruyucu antikor oluştururlar. Subünit aşı içeriğinde T-hücre epitopları da bulunabilir. İmmünolojik komponentler; bakteri, virüs veya virüsle enfekte hücrelerden biyokimyasal yöntemlerle izole edilebilirler veya aşı; klonlanmış viral genlerin bakteri veya ökaryotik hücrelerde ekspresyonu sonucunda genetik mühendislikle hazırlanabilir. Örneğin; hepatit B virüs subünit aşısı başlangıçta kronik taşıyıcıların serumlarından yüzey antijenleri elde edilerek hazırlanmaktaydı. Bugün, HBsAg geni integre edilmiş maya hücrelerinden pürifiye edilmektedir. Aşı olarak kullanmak için; antijen pürifiye edilir, kimyasal olarak işlenir ve alüminyum ile adsorbe edilir. HBV ve insan papillomavirüs aşılarında kullanılan subünit proteinler, virüs benzeri partiküller (**VLP**) oluştururlar. Bu partiküller özgün proteinlerden daha immünojendirler.

İnaktive influenza aşıları, embriyonlu yumurtada üretilmiş ve inaktive edilmiş suşlardan veya bu suşların protein subünitlerinden (hemaglutinin ve nöraminidaz) oluşmuştur. Doku kültürü hücrelerinden elde edilerek genetik olarak düzenlenmiş aşılar geliştirilme aşamasındadır. İnfluenza aşısı her yıl, toplumu tehdit edeceği tahmin edilen virüse karşı korunma sağlamak için yıllık olarak hazırlanır.

Haemophilus influenzae B, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi* ve *Streptococcus pneumoniae* aşıları kapsül polisakkaritlerinden hazırlanırlar. Polisakkaritler genellikle zayıf immünojendirler (T-independent antijen). Meningokok aşısı 4 major serotipin (A, C, Y ve W–135) polisakkaritlerini içerir. Pnömokok aşısı, 23 serotipin polisakkaritlerini içerir. Polisakkaritler, protein taşıyıcılara kimyasal olarak bağlanarak immünojeniteleri arttırılabilir (konjuge aşı) (örn., difteri toksini, *N. meningitidis* dış membran proteini veya *Corynebacterium diphtheriae* protein) (Şekil 13–2).

H. influenzae B (Hib) polisakkarit–difteri toksini taşıyıcı kompleksi, bebek ve çocuklarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. Birleşik devletlerde en sık saptanan 7 pnömokok suşuna ait polisakkaritin; non toksik difteri toksinine bağlanmasıyla elde edilen bir *S. pneumoniae* "pnömokokkal" konjuge aşı geliştirilmiştir. Bu aşı bebek ve küçük çocuklarda kullanılabilir. Diğer polisakkarit aşılar daha az immünojeniktir ve 2 yaş üzeri bireylerde kullanılmalıdır.

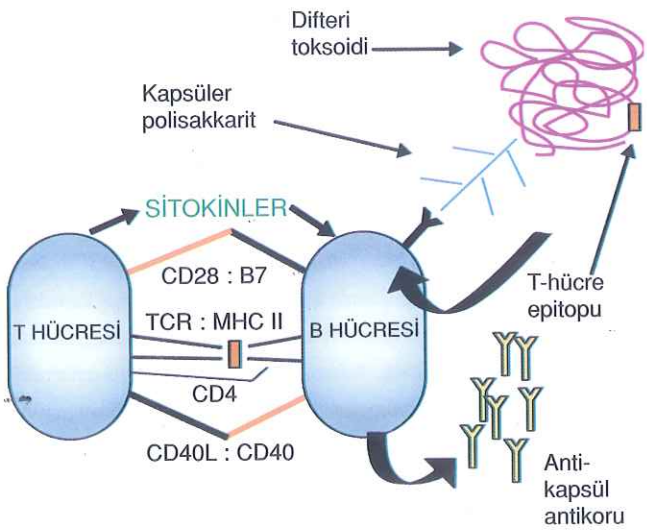
Canlı Aşılar

Canlı aşılar, hastalandırıcılık yeteneği azaltılmış organizmalarla hazırlanırlar (örn., avirülan veya atenue organizmalar). Bu aşılar özellikle T hücre immün cevabı gerektiren zarflı virüslerin

Tablo 13–3. Bakteriyel Aşılar*.

Bakteri (hastalık)	Aşı komponentleri	Kimler aşı olmalı?
Corynebacterium diphtheriae (difteri)	Toksoid	Çocuklar ve erişkinler
Clostridium tetani (tetanos)	Toksoid	Çocuklar ve erişkinler
Bordatella pertussis (pertusis)	Ölü bakteri veya asellüler	Çocuklar
Haemophilus influenza B (Hib)	Kapsül polisakkaridi, kapsül polisakkaridi-protein konjugat	Çocuklar
Neisseria meningitidis A ve C (meningokokkal hastalık)	Kapsül polisakkaridi	Yüksek riskli bireyler (asplenikler gibi), epidemik bölgeye gidecekler (askeri personel gibi), çocuklar
Streptococcus pneumoniae (pnömokokkal hastalık, menenjit)	Kapsül polisakkaritleri, kapsül polisakkaridi-protein konjugat	Yüksek riskli bireyler (asplenikler gibi), çocuklar, yaşlılar
Vibrio cholerae (kolera)	Ölü bakteri	Riskli olan seyahat edenler
Salmonella typhi (tifo)	Ölü bakteri, polisakkarit	Riskli olan seyahat edenler, ev içi temaslılar, kanalizasyon çalışanları
Bacillus anthracis (antraks)	Ölü bakteri	İthal hayvan postlarına temas edenler, askeri personel.
Yersinia pestis (veba)	Ölü bakteri	Veterinerler, hayvanlarla teması olanlar
Francisella tularensis (tularemi)	Canlı atenue	Endemik bölgelerde hayvanlarla teması olanlar
Coxiella burnettii (Q ateşi)	İnaktive	Koyun bakıcıları, *C. burnettii* ile ilgili laboratuvarlarda çalışanlar
Mycobacterium tuberculosis (TB)	Canlı atenue Calmette-Guerin (*Mycobacterium bovis*)	Birleşik Devletlerde önerilmemektedir

**Kullanım sıklığına göre sıralanmıştır.*



Şekil 13–2. Kapsüler polisakkarit konjuge aşılar. Kapsüler polisakkaritler zayıf immünojendirler ve T hücre yardımı olmaksızın sadece kalıcı olmayan IgM cevabı oluştururlar. Bir protein (difteri toksini gibi) ile konjuge olmuş olan kapsül polisakkariti, B hücre yüzeyindeki antipolisakkarit IgM'e bağlanır ve bu kompleks hücre içine alınır, işlenir ve bir peptid MHC II üzerinde CD4 T hücrelerine sunulur. T hücreleri aktive olarak sitokin üretir ve polisakkarit spesifik B hücrelerinde immünglobülin "class switching" oluşturur. Böylece B hücresi aktive olarak IgG üretebilir ve hafıza hücreleri oluşur.

enfeksiyonlarından korunmada uygundurlar. Canlı bir aşı ile immünizasyon doğal enfeksiyona benzer. Bütün doğal immün süreçler; TH1 ve sonra TH2, sıvısal ve hücresel immün yanıtlar ile bellek yanıtı gelişir. İmmünite genellikle uzun sürelidir ve uygulama yoluna bağlı olarak, etkene normal immün cevabı taklit eder. Bununla beraber, canlı aşılarla ilgili şu 3 sorun mevcuttur:

1. Aşı virüsü immünsüprese veya gebeler için tehlikeli olabilir. Bu bireylerde bağışıklık yeteneği, zayıflamış virüs enfeksiyonlarını alt etmede bile yetersizdir.
2. Aşı içeriği virülan forma dönüşebilir.
3. Aşı içeriğinin canlılığı sürdürülmesi gerekir.

Canlı bakteri aşıları; tifo için oral kullanılan canlı atenue *S. typhi* (Ty21a) suşu aşısı, tüberküloz için kullanılan ve atenue bir *Mycobacterium bovis* suşu olan Calmette–Guerin basili içeren aşı ve atenue bir tularemi aşısıdır. Hücre içinde üreyebilen bakteriler için canlı bir aşı tarafından oluşturulmuş "antikor + hücresel immün cevap" kombinasyonu gerekli olabilir. Calmette–Guerin

basili aşısı Birleşik Devletlerde kullanılmamaktadır. Çünkü bu aşı ile aşılananlar, tüberküloz taramasında kullanılan "pürified protein derivate (PPD)" testine yalancı pozitif reaksiyon vermektedirler.

Canlı virüs aşıları içeriğinde; vahşi tip virüslerin **atenue** mutantları, ortak antijenik determinantı olan diğer tür virüsler (örn., çiçek hastalığı için vaccinia virüs) veya genetik olarak virülansı ortadan kaldırılmış virüsler bulunur (Şekil 13–1). Vahşi tip virüsler konak immün cevabının baskısından uzakta, fizyolojik olmayan sıcaklıklarda (32-34°C) doku kültürü veya embriyonlu yumurtada üretilerek zayıflatılırlar. Bu koşullarda üreyebilen veya **seleksiyona** uğrayan mutant suşlar; (1) 37°C'de iyi üreyemediklerinden, virülansları düşüktür (**ısıya duyarlı suşlar** [kızamık aşısı gibi] ve soğuğa adapte suşlar), (2) insan hücrelerinde iyi üreyemezler (**konak mutantı**) (3) immün sistemden kaçamazlar (4) zararlı olamayacakları bir dokuda üreyebilirler fakat hastalığı oluşturabilecek hedef dokuya ulaşıp bağlanamazlar (örn: polio aşı suşu gastrointestinal sistemde üreyebilir fakat sinir dokusuna ulaşamaz ve enfekte edemez). Halen kullanılan atenue canlı aşı örnekleri Tablo 13–4'de listelenmiştir.

İlk aşı (çiçek aşısı) Edward Jenner tarafından geliştirilmiştir. Diğer türlerde virülan olan fakat insanlarda hafif enfeksiyon yapan

Tablo 13–4. Viral Aşılar*.

Virüs	Aşı Komponentleri	Kimler Aşı Olmalı?
Polio	İnaktive (inaktive polio aşısı, Salk aşısı)	Çocuklar
	Atenue (oral polio aşısı, Sabin aşısı)	Çocuklar
Kızamık	Atenue	Çocuklar
Kabakulak	Atenue	Çocuklar
Kızamıkçık	Atenue	Çocuklar
Suçiçeği	Atenue	Çocuklar
Rotavirüs	İnsan-sığır virüsleri hibridi	Bebekler
İnsan papilloma virüsü (HPV)	Virüs benzeri partiküller (VLP)	9–26 yaş arası kızlar
İnfluenza	İnaktive	Erişkinler, özellikle sağlık personeli ve yaşlılar
	Atenue (nazal sprey)	5–50 yaş arası
Hepatit B	Subünit (VLP)	Yenidoğanlar, sağlık personeli, riskli gruplar (damar içi ilaç bağımlıları,
Hepatit A	İnaktive Canlı (Çin'de)	Çocuklar, çocuk bakıcıları, endemik bölgelere seyahat edenler, Amerika ve Alaska yerlileri
Adenovirüs	Atenue	Askeri personel
Sarıhumma	Atenue	Risk altında seyahat edenler, askeri personel
Kuduz	İnaktive	Virüse maruz kalanlar, Maruziyet öncesi; veterinerler ve hayvan bakıcıları
Çiçek	Canlı vaccinia virüsü	Bioterörizmden korunmak için
Japon ensefaliti	İnaktive	Risk altında seyahat edenler
Doğu ve batı at ensefaliti, Rusya bahar-yaz ensefaliti	İnaktive	Askeri personel

**Kullanım sıklığına göre sıralanmıştır.*

cowpox (vaccinia) virüsünün, smallpox virüsü ile aynı antijenik determinantlara sahip olduğunu ve smallpox'a karşı immünite sağladığını fark ettiğinde aşı fikri oluşmuştur. Öte yandan, rotavirüslere karşı kullanılan aşının temeli, insan ve sığır rotavirüslerinin genetik karışımıdır.

Albert Sabin 1950'lerde ilk **oral polio aşısını (OPV)** geliştirmiştir. Bu atenue virüs aşısı, 3 tip poliovirüsün maymun böbrek doku kültürü hücrelerinde pasajları ile elde edilmiştir. Polio tip 1 aşı virüsü suşunda en az 57 mutasyon akümüle olmuştur. Oral olarak verildiğinde bağırsaklarda IgA salgılanırken serumda IgG oluşur ve vahşi virüsün tüm enfeksiyon aşamalarında koruma sağlar. Bu aşı ucuzdur, uygulaması kolaydır ve nispeten daha dayanıklıdır. Aşılama programları öylesine başarılı olmuştur ki Batı Yarımküre'de vahşi polio virüsü elimine olmuştur. Ancak maalesef aşı virüsüne bağlı polio hastalığı riski nedeniyle, rutin bebek aşılamasında OPV yerine IPV kullanılmaktadır (Şekil 13–2).

Canlı aşılar; kızamık, kızamıkçık, kabakulak için (MMR olarak kombine uygulanır), **suçiçeği** ve **grip** için geliştirilmiştir. Bu enfeksiyonlardan korunmada etkin bir hücresel immün cevap gereklidir. Yeterli T hücre cevabı elde edebilmek için aşı, maternal antikorlarla interferens olmaması için 1 yaşından sonra uygulanmalıdır. İnaktive (ölü) kızamık aşısı inkomplet immünite oluşturarak doğal enfeksiyondan daha ciddi seyreden bir tabloya (atipik kızamık) yol açtığından, başarısız bulunmuştur.

Enders ve arkadaşları tarafından geliştirilen ilk kızamık aşısı "Edmonston B" suşu içermekteydi. Bu virüs; primer insan böbrek hücreleri, insan amniyon hücreleri ve tavuk embriyo hücrelerinde 35°C'de uzun süren pasajlara alındı. Günümüzde kullanılan Moraten (Birleşik Devletlerde) ve Schwarz (diğer ülkelerde) aşılarındaki kızamık suşları, Edmonston B suşunun tavuk embriyolarında 32°C'de tekrarlayan pasajlarıyla elde edilmiştir.

Kabakulak aşısı (Jeryl Lynn suşu) ve kızamıkçık aşısı (Wistar RA 27/3) virüsleri de hücre kültüründe uzun pasajlarla atenue edilmişlerdir. Suçiçeği aşısında atenue bir virüs olan Oka suşu kullanılır. Suçiçeği aşısı, MMR aşısı ile eşzamanlı yapılır veya daha güçlü bir versiyonu "zona"dan korunma için erişkinlerde kullanılır.

Yeni bir grip aşısı, nazal yoldan püskürtülerek kullanılmaktadır. Önceki inaktive aşıdan farklı olarak bu aşıda, T ve B hücre cevabı yanında, mukozal immünite de oluşmaktadır.

Aşılamanın Geleceği

Yeni aşıların geliştirilmesinde moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır. Yeni canlı aşılar; doku kültürlerinde pasajlarla rasgele atenue edilmek yerine genetik mutasyonlarla virülans genleri ortadan kaldırılarak veya inaktive edilerek üretilebilmektedirler. Tam olarak atenue edilemeyen enfeksiyon etkenlerinin genleri, güvenli bazı virüslere (vaccinia, canarypox gibi) yerleştirilerek **hibrid virüs aşıları** oluşturulabilmektedir (Şekil 54–3). Bu yaklaşım; güvenli, ucuz ve nispeten stabil tek bir taşıyıcı virüs kullanılarak polivalan bir aşının geliştirilmesi konusunda umut vermektedir. Enfeksiyon esnasında hibrid virüsün tam olarak replike olmasına gerek yoktur, yerleştirilmiş olan genin ekspresyonu yeterlidir. Vaccinia ve canarypox virüs taşıyıcı sistemler, pek çok deneysel hibrid aşılarında ve vahşi hayvanların kuduza karşı bağışıklanmasında kullanılmışlardır. Diğer taşıyıcı virüsler arasında; atenue retrovirüsler, adenovirüs ve herpes simpleks virüs sayılabilir.

Genetik tekniklerle hazırlanan **subünit aşılar**, bakteri veya ökaryotik hücrelerde immünojenik proteinleri kodlayan genlerin klonlanması ile geliştirilmektedir. Bu aşıların geliştirilmesinde karşılaşılan en önemli zorluklar: (1) koruyucu antikor veya ideal T hücre cevabı oluşturabilecek uygun subünitin veya peptidin belirlenmesi (2) antijenin uygun formda sunulması. Daha önce belirlenmiş olan gen izole edilebilir, klonlanabilir ve bakteri veya maya hücresinde eksprese edildikten sonra bu proteinlerden bolca üretilebilir. Hepatit B yüzey antijeni (kullanılmakta), HPV 6, 11, 16 ve 18'in L proteini (kullanılmakta), HIV'in gp120 zarf proteini, influenzanın hemaglütinini, rabiesin G antijeni, herpes simpleks virüsün glikoprotein D'si gibi koruyucu immünojenlerin genleri klonlanmış olup, bunların proteinleri subünit aşı olarak kullanılmak üzere bakteri veya ökaryotik hücrelerde üretilmişlerdir.

Peptid subünit aşılar mikrobiyal proteinlerin; nötralizan antikor veya yeterli T hücre cevabı oluşturabilen *spesifik epitoplarından* oluşmuşlardır. Peptidin bu cevabı oluşturabilmesi için, dendritik hücrelerdeki MHC I veya MHC II (sınıf I veya II major histokompatibilite kompleks) proteinlerine bağlanabilecek bölümler içermesi gerekir. Yeterli immün cevap oluşturabilmek için peptid; taşıyıcı bir proteine (tetanoz toksini veya keyhole limpet hemocyanin [KLH]) veya epitopu spesifik olarak sunabilecek immünojen bir peptide bağlanarak immünojenitesi arttırılabilir. Antijen sunum mekanizmaları ve T hücre reseptör spesifik antijenler anlaşıldıkça daha iyi aşılar geliştirilmektedir.

Anti-idiotip antikorlar da potansiyel aşılar olarak araştırılmaktadır. Bu tür antikorlar viral epitoplar gibi, monoklonal antiviral antikorların değişken bölgelerini tanırlar. Bu antikorlar uygun şekillendiklerinde, orijinal viral epitopları taklit ederler. Bu

yüzden; Anti-idiotip antikorlar veya viral peptidlerle immünizasyon sonucunda benzer antikorlar oluşur.

İmmünojeniteyi arttırmak veya aşılara TH1 veya TH2 cevabını yönlendirmek için "alüminyum"a ilave **adjuvanlar** geliştirilmektedir. Bunlar; oligodeoksinükleotid CpG gibi Toll-like reseptör aktivatörleri, lipopolisakkaritlerin Lipit A deriveleri, sitokinler, lipozomlar vs. dir. MF59'un yeni bir grip aşısında kullanımı, koruyucu bağışıklık oluşması için ihtiyaç duyulan antijen miktarını azaltmıştır.

DNA aşıları T hücre cevabı gerektiren etkenlere karşı immünizasyonda büyük bir potansiyel sağlamaktadır fakat canlı aşı yerine kullanımı uygun değildir. Bu aşılarda; koruyucu cevap oluşturacak proteinin geni bir plazmidde klonlanmaktadır. Elde edilen DNA yalın olarak kas veya cilt içine enjekte edildiğinde hücreler tarafından alınmakta, eksprese edilmekte, protein sentezlenmekte ve T hücrelere sunularak T hücre cevabını aktive etmektedir. DNA aşıları genellikle, koruyucu antikor oluşturacak bir antijenik protein ile desteklenmektedirler.

Yeni teknolojilerle birlikte; *Streptococcus mutans* (diş çürümesini önlemek için), herpes virüsler, HIV, *Plasmodium falciparum* (sıtma) ve *Leishmania* gibi etkenlere karşı da aşı geliştirmek mümkün olabilecektir. Gerçekten de uygun immünojeni tanımlanan ve geni izole edilebilen hemen bütün enfeksiyon etkenlerine karşı aşı geliştirebilmek mümkündür.

İmmünizasyon Programları

Etkin bir aşı programı, sağlık harcamalarında milyonlarca dolar tasarruf sağlayabilir. Böyle bir program; aşılanmış bireyleri korumak yanında, enfeksiyona duyarlı bireylerin toplumdaki sayısını azaltarak etkenin yayılımını da engeller. İnsanları enfeksiyonlardan korumanın en iyi yolu bağışıklama olmasına karşın, tüm etkenlere aşı geliştirilememiştir. Bunun bir nedeni; aşı geliştirmenin pahalı ve çok zaman alıcı olmasıdır. Bir aşılama programında dikkate alınması gereken hususlar 13–1 numaralı çerçevede listelenmiştir.

Kutu 13-1. Aşı Geliştirilmesi İçin Uygun Etken Özellikleri

- Etken belirgin bir enfeksiyona neden olmalıdır.
- Etken tek bir serotip halinde bulunmalıdır.
- Antikoru, enfeksiyonu veya sistemik yayılımı durdurabilmelidir.
- Etkenin onkojenik potansiyeli olmamalıdır.
- Aşı ısıya dayanıklı olmalı, böylece endemik bölgelere nakledilebilmelidir.

Kutu 13-2. Aşı Kullanımı İle İlgili Sorunlar

- Canlı aşılar nadiren virülan forma dönüşürler.
- Diğer bir enfeksiyon etkeni, canlı aşının etkinliğini engelleyebilir; örneğin kızamıkçık, poliovirüs replikasyonunu önler.
- Bağışıklığı baskılanmış bir bireyin canlı aşı ile aşılanması ölümcül sonuç doğurabilir. Aşı yan etkileri görülebilir; antijene veya aşı içeriğindeki non-mikrobiyal maddelere veya istemeden aşıya karışmış maddelere (yumurta komponentleri gibi) karşı alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonları bunlardan bazılarıdır.
- Üreticiler için aşı geliştirme ve bunun sorumlulukları çok pahalı, buna karşın kâr çok sınırlıdır.
- Çok serotipli etkenlerin aşı ile kontrolü zordur.

Çiçek hastalığı, başarılı bir aşılama programı ile elimine edilmiştir. Çünkü bu hastalık, aşılama programları için uygun bir hedeftir: Virüsün tek bir serotipi vardır, enfekte her insanda mutlaka belirtiler ortaya çıkar, aşısı oldukça zararsız ve dayanıklıdır. Bununla birlikte; bu hastalığın eliminasyonu, Dünya Sağlık Örgütü birimleri ve tüm dünyadaki bölgesel sağlık kuruluşlarının ortak ve eşgüdümlü çalışmaları ile mümkün olabilmiştir. Rinovirüs ise, aşı geliştirilmesi için uygun bir örnek değildir. Çünkü ciddi seyirli olmayan bir viral enfeksiyona yol açar ve çok fazla serotipi vardır. Aşı geliştirilmesindeki problemler ve gerçekçi yaklaşımlar 13–2 numaralı çerçevede listelenmiştir.

Bireysel temelde ideal aşı; ciddi yan etkilere yol açmadan, enfeksiyona karşı ömür boyu ve güvenilir bağışıklık sağlamalıdır. Bir aşılama programının başarısını sadece aşı içeriği değil; zamanlama, aşılama sahası ve uygulama koşulları da belirler.

Çocuklar için önerilen aşılama şeması Şekil 13–3'de sunulmuştur. Çocuklar, 13–19 yaş arası gençler, erişkinler ve özel durumlar ile ilgili aşılama şemaları "Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)" bünyesindeki "Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP)" tarafından her yıl düzenlenir. İnaktive aşılar ve canlı kızamık aşısı için hayatın ileriki döneminde **Booster aşılama** gerekir. Yirmialtı yaş altındaki bayanlara insan papilloma aşısı veya booster, üniversite öğrencilerine ise meningokok aşısı veya booster yapılmalıdır. Erişkinler; mesleklerine, yaptıkları seyahatlere ve duyarlılık yaratacak diğer risk faktörlerine göre; *S. pneumoniae* (Pnömokok), grip, kuduz, Hepatit B ve diğer hastalıklara karşı aşılanmalıdırlar. Her aşı ile ilgili ayrıntılı irdeleme, hastalıkların "korunma" bölümlerinde ayrı ayrı sunulmuştur.

Aşı ▼ Yaş ►	Doğum	1 ay	2 ay	4 ay	6 ay	12 ay	15 ay	18 ay	19-23 ay	2-3 yaş	4-6 yaş
Hepatitis B	HepB	HepB				HepB					
Rotavirus			Rota	Rota	Rota						
Difteri, tetanoz, boğmaca			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae tip B			Hib	Hib	Hib	Hib					
Pnomokokkal			PCV	PCV	PCV	PCV				PPV	
İnaktive poliovirus			IPV	IPV	IPV						IPV
Influenza					Influenza (yıllık)						
Kızamık, kabakulak, kızamıkçık						MMR					MMR
Varicella						Varicella					
Hepatitis A						HepA (2 doz)				Hep A series	
Meningokokkal										MSV4	

Önerilen yaş aralığı Belli yüksek risk grupları

Şekil 13–3. Hastalık kontrol ve önleme merkezinin önerdiği çocukluk çağı immünizasyon şeması. Aşılar, rutin olarak uygulandıkları yaşlara göre listelenmiştir. Çizgiler aşının yapılabileceği yaşları göstermektedir. Örneğin Hepatit B aşısı, daha önce aşılanmamış çocuklarda 11–12 yaşlarında yapılmalıdır; varicella-zoster virüsü aşısı, daha önce aşılanmamış ve hastalık öyküsü olmayan çocuklara yapılmalıdır. Difteri, tetanoz ve asellüler boğmaca aşısı; tetanoz ve difteri adsorbe aşısı erişkinler içindir. DTaP: difteri ve tetanoz; HepA: hepatit A; HepB: hepatit B; Hib: hemofilus influenza tip B; IPV: İnaktive poliovirüs; MMR: kızamık, kızamıkçık, kabakulak; MSV4: meningokokkal; PCV: pnömokokal konjugat; PPV: pnömokokal polisakkarit; Rota: rotavirüs. (http://www.cdc.gov/nip/acip adresinden alınmıştır)

Sorular

1. Şu immünizasyonlarda niçin inaktive aşı canlı aşıya tercih edilir? Kuduz, grip, tetanoz, hepatit B virüs, H. influenza B, difteri, polio ve boğmaca.
2. Tetanoz, pasif immünizasyonla tedavi edilir ve aktif immünizasyonla önlenir. Bu iki uygulamanın yapısını ve fonksiyonunu karşılaştırınız.
3. İnaktive polio aşısı kas içine, canlı polio aşısı ise oral uygulanır. Bu aşılar arasında immün cevap oluşumu ve immünglobülin yapımı açısından ne farklar vardır? Polio enfeksiyonu, hangi aşıda hangi aşamada bloke olmaktadır?
4. Rinovirüs, herpes simpleks virüs ve respiratuar sinsityal virüs için geniş çaplı aşılama programları niçin geliştirilmemiştir?
5. Şu etkenler için büyük aşılama programlarının geliştirilmiş olmasını haklı çıkaracak toplumsal veya kişisel kazanımları anlatınız: Kızamık, kabakulak, kızamıkçık, polio, çiçek, tetanoz ve boğmaca.

Kaynakça

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Statements available online at www.cdc.gov/nip/acip

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Immunization information page available online at www.cdc.gov

National Coalition for Adult Immunization online at www.nfid.org/ncai/

Plotkin SA, Orenstein WA: Vaccines, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Rosenthal KS: Vaccines make good immune theater: Immunization as described in a three-act play. Infect Dis Clin Pract 14:35-45, 2006.

Rosenthal KS, Zimmerman DH: Vaccines: All things considered. Clin Vaccine Immunol 13:821-829, 2006.

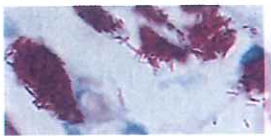
Vaccination information statements available online at www.immunize.org/vis

Vaccines: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) fact sheet available online at www.niaid.nih.gov/publications/vaccine.htm

World Health Organization: Diseases and vaccines fact sheet availableonline at www.who.int/vaccines-diseases/index.html

KISIM IV

Laboratuvar Tanısının Genel Prensipleri



14

Mikroskopi İlkeleri ve Uygulamaları

Çeviren: Nuran Esen

Çevremizdeki gerçek karmaşa mikroplar ilk kez mikroskopta incelenince kadar anlaşılamamıştır. Mikroskop kullanımı, birkaç protein ve en düşük genetik bilgi içeren en küçük virüsden, yaklaşık 10 metreyi bulan çok hücreli parazitlere kadar değişik türlerdeki organizmalar arasındaki ilişkinin açıklanmasına yardımcı olmuştur.

Mikrobiyolojide mikroskopi iki temel amaç için kullanılmaktadır; başlangıçta mikropların saptanmaları, mikropların ilk ve son tanımlanmaları. Klinik örneğin mikroskopik incelemesi; enfekte hücrelerde bulunan bakteri hücreleri, mantar elemanları, parazitler (yumurtalar, larva ve erişkin formları) ve viral inklüzyonları saptamak için yapılmaktadır. Karakteristik morfolojik özellikler; bakterilerin çoğunda ilk tanımlamada, birçok mantar ve parazitlerde ise son tanımlamada kullanılabilir. Floresan boya veya diğer belirteçlerle işaretli antikorlarla boyanan organizmaların mikroskopik olarak belirlenmesiyle birçok organizma özgül olarak tanımlanabilmektedir. Genel olarak beş mikroskopik yöntem kullanılmaktadır (Kutu 14-1).

Mikroskopik Yöntemler

Aydınlık Alan (Işık) Mikroskopisi

Işık mikroskobunun temel bileşenleri; tabla üzerine yerleştirilmiş olan örneğin aydınlatılmasını sağlayan ışık kaynağı, örneğin üzerinde ışığın odaklanmasını sağlayan kondansatör ve örnek görüntüsünü büyütmeyi sağlayan ikili mercek sisteminden (**objektif** ve **oküler mercekler**) oluşmaktadır. Aydınlık alan mikroskopisinde örnek, kondansatörden geçen ışıkla aydınlatılarak görüntülenir. Oluşan görüntü önce objektif, ardından oküler merceklerle büyütülür. Görüntünün toplam büyütmesi, objektif ve oküler merceklerin büyütmelerinin çarpımına eşittir. Genel olarak üç farklı objektif kullanılmaktadır. Düşük güçlü (10 kat büyütme) örneğin taranması için kullanılabilir, yüksek kuru (40 kat büyütme) parazitler ve filamantöz mantarlar gibi büyük mikropların aranmasında, immersiyon yağlı (100 kat büyütme) ise bakteriler, mayalar (mantarların tek hücreli dönemi), daha büyük organizmalar ve hücrelerin morfolojik ayrıntılarının gözlenmesinde kullanılmaktadır. Oküler mercekler görüntüyü ek olarak büyütmektedir (genel olarak 10-15 kat).

Görüntünün çözünürlüğü konusunda aydınlık alan mikroskopisinin kapasitesi kısıtlıdır (örneğin, iki nesnenin aynı değil ayrı olduğunu ayırt edebilme yeteneği). Bir mikroskobun **ayırma gücü,** örneği aydınlatmak için kullanılan ışığın dalga boyuna ve objektif merceğine giren ışığın açısına (**sayısal açıklık** olarak ifade edilir) göre belirlenir. Örnek ile objektif merceği (genellikle 100x mercek) arasına konulan yağ, ışığın dağılmasını engellediği için ayırma gücü mükemmel olmaktadır. Birçok bakteriyi seçebilen ama virüsleri gösteremeyen en iyi aydınlık alan mikroskopları yaklaşık olarak 0,2 µm ayırma gücüne sahiptirler. Çoğu bakteri ve daha büyük mikroorganizmalar aydınlık alan mikroskopisiyle görülse de organizmalar ve zemin benzer **kırma indekslerine** sahiptir. Bu nedenle organizmaların gözlenebilmesi için boyanması veya başka bir mikroskopik yöntem kullanılması gerekir.

Karanlık Alan Mikroskopisi

Karanlık alan mikroskoplarında, aydınlık alan mikroskoplarında bulunan objektif ve oküler merceklerle birlikte, yayılan ışığın örneği doğrudan aydınlatmasını engelleyen özgül **kondansatör** kullanılmaktadır. Sadece eğik giden ışık örneğe ulaşır ve mercek sisteminden geçerek örneğin siyah zemin üzerinde parlak bir şekilde aydınlatılmasını sağlar. Aydınlık alan mikroskopisiyle karşılaştırıldığında ayırma gücünün önemli ölçüde yüksek olması (0,02 µm'ye karşı 0,2 µm) bu yöntemin avantajıdır. Böylece *Treponema pallidum* (Sifiliz hastalığının etkeni) ve *Leptospira* türleri (leptospirosis) gibi aşırı derecede ince bakterilerin saptanması mümkün olmaktadır. Işık organizmanın içinden değil,

Kutu 14-1. Mikroskopi Yöntemleri

Aydınlık alan (ışık) mikroskopisi
Karanlık alan mikroskopisi
Faz-kontrast mikroskopi
Floresan mikroskopi
Elektron mikroskopi

çevresinden geçtiği için iç yapılarının incelenememesi bu yöntemin dezavantajlarındandır.

Faz-Kontrast Mikroskopi

Faz-kontrast mikroskopi mikropların iç yapılarının incelenebilmesini sağlar. Bu mikroskopi yönteminde paralel ışık demetleri farklı yoğunluktaki cisimlerden geçerken bir hüzmenin dalga boyu diğer ışık demetlerinden ayrılır (örn: daha yoğun maddeden geçen hüzmeler diğer ışık demetlerinden daha fazla gecikirler). Kondansatör ve objektif merceklerinde kullanılan **faz halkaları** sayesinde fazlar arasındaki farklar büyüdüğünden, faz içindeki ışıklar faz dışındakilerden daha parlak görünmektedir. Böylece organizma veya örneğin üç boyutlu görüntüsü oluştuğundan iç yapıların daha detaylı incelenebilmesi sağlanır.

Floresan Mikroskopi

Florokromlar olarak adlandırılan bazı bileşikler mor ötesi veya mavi ötesi kısa dalga boylu ışıkları soğurabilir ve yüksek görünebilir dalga boyunda enerji yayabilirler. Bazı mikroorganizmalar doğal floresans (**otofloresans**) göstermelerine rağmen floresan mikroskopide genellikle organizmaların floresan veren boyalarla boyandıktan sonra özel tasarlanmış floresan mikroskopta incelenmeleri gerekmektedir. Bu tür mikroskoplarda geleneksel aydınlık alan mikroskoplarından daha kısa dalga boylu ışık yayan yüksek basınçlı cıva, halojen veya ksenon buhar lambası kullanılmaktadır. Lambanın oluşturduğu ısıyı engellemek, kızıl ötesi ışığı ortadan kaldırmak ve florokromu uyarmak amacıyla uygun dalga boyunu seçmek için seri filtreler kullanılmaktadır. Işık florokromdan çıktıktan sonra geleneksel objektif ve oküler merceklerden geçerek büyütme sağlanır. Florokromlarla boyanmış organizma ve örnekler siyah zemin üzerinde, seçilen florokroma bağlı değişen renklerde parlak olarak görünmektedir. Organizma ile zemin arasındaki fark yeterince büyük olduğundan örnek düşük büyütmede hızla taranabilmekte, floresans saptandığında ise yüksek büyütmede incelenmektedir.

Elektron Mikroskopi

Elektron mikroskoplarında diğer mikroskopi yöntemlerinden farklı olarak elektron demetlerini tungsten telle örneğe ve ekrana yönlendirmek için **manyetik bobinler** (mercekler yerine) kullanılmaktadır. Daha kısa dalga boylu ışıklar kullanıldığından, büyütme ve ayırt etme yeteneği çarpıcı biçimde yükselmektedir. Viral parçacıklar (viral inklüzyon cisimciklerinin aksine) elektron mikroskopisi ile görülebilir. Örnekler kontrast yaratmak amacıyla metal iyonlarıyla boyanmakta veya kaplanmaktadır. İki tür elektron mikroskobu vardır: **geçirimli (*transmission*) elektron mikroskoplarında** ışık gibi elektronlar doğrudan örneğin içinden geçer, **taramalı (*scanning*) elektron mikroskoplarında** ise örneğin yüzeyinden açı ile yansıyan elektronlar üç boyutlu görüntü oluştururlar.

İnceleme Yöntemleri

Klinik örnekler veya mikroorganizma süspansiyonları lam üzerine yerleştirilerek mikroskopta incelenir (örneğin ıslak preparatın doğrudan incelenmesi). Bu yöntemle büyük organizmalar ve hücresel bileşenler görülebilirse de ayrıntıların incelenmesi çoğu kez güçtür. Faz-kontrast mikroskopisi bu tür sorunların üstesinden gelmektedir, başka bir seçenek olarak örnek veya organizma farklı boyalarla boyanabilir (Tablo 14-1).

Direkt İnceleme

Mikroskopik inceleme için hazırlığı en basit olan, direkt inceleme yöntemleridir. Örnek ya su ya da tuzlu suda (**ıslak preparat**) sulandırılır, alkali ile karıştırılıp zemindeki maddeler eritilir (**potasyum hidroksit [KOH] yöntemi**) veya alkali ve zıt boya (örneğin **laktofenol pamuk mavisi, iyot**) karışımı ile karıştırılır. Bu boyalar hücresel bileşenleri özgül olmadan boyar, zemin ile kontrastı artırır ve ayrıntılı yapıların incelenmesini sağlar. Bir varyasyon olan **çini mürekkebi yöntemi**nde hücrelerden ziyade zemin boyayı alarak koyulaşmaktadır. Bu yöntem bir maya türü olan *Cryptococcus* gibi organizmaları saran kapsülleri (kapsül boyayı almadığı için maya hücresinin çevresinde belirgin bir hale oluşur) tespit ettiği için, bu önemli mantarın saptanması ve tanımlanmasında hızlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Ayırt Edici Boyama

Belirli organizmaları veya hücresel bileşenleri boyamak için çeşitli ayırt edici boyalar kullanılmaktadır. Bakterilerin fenotipik olarak sınıflandırılmasında temel oluşturan **Gram boyası,** en iyi bilinen ve en yaygın kullanılan boyadır. Mayalar da bu yöntemle boyanabilmektedir (Mayalar gram pozitiftirler). Protozoa parazitlerinin tanımlanmasında **demir hematoksilen** ve **trikrom** boyaları çok değerlidir. Kan parazitleri ve bazı organizmaların tanımlanmasında **Wright-Giemsa** boyası kullanılmaktadır. Metenamin gümüşleme ve toluidin mavisi O gibi boyalar yerine artık daha hassas, teknik olarak daha basit olan ayırt edici veya floresan boyalar kullanılmaktadır.

Tablo 14–1. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Kullanılan Mikroskopik İnceleme ve Boyama Yöntemleri

Boyama Yöntemi	İlke ve Uygulamalar
Direkt İnceleme	
Islak preparat	Aydınlık alan, karanlık alan veya faz-kontrast mikroskopi ile incelenen boyasız preparatlar
%10 KOH	KOH, protein içeren maddeleri eriterek kuvvetli alkali solüsyonlardan etkilenmeyen mantar elemanlarının saptanmasını kolaylaştırmak için kullanılır. Mantar elemanlarla zemin arasındaki kontrastı artırmak için laktofenol pamuk mavisi gibi boyalar da eklenebilir.
Çini mürekkebi	Kontrast madde olarak çini mürekkebinin eklendiği değiştirilmiş KOH yöntemidir. Bu boya temel olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) veya diğer vücut sıvılarında *Cryptococcus* türlerini saptamak için kullanılır. *Cryptococcus* türlerinin polisakkarit kapsülü mürekkebi içine almaz ve maya hücresi etrafında hale oluşturur.
Lugol iyot	İyot, parazitoloji örneklerinde iç yapıların kontrastını artırmak amacıyla ıslak preparatlara eklenir. Protozoa ile konak lökositlerinin ayrımını kolaylaştırır.
Ayırt Edici Boyama	
Gram boyama	Başlıca bakteri gruplarının (gram pozitif ve gram negatif) ayrılması için temel düzenlemeyi sağlayan, mikrobiyoloji laboratuvarında en sık kullanılan boya. Örnek lamın üzerine fiske edildikten sonra (ısıtma veya alkol işlemiyle) kristal viyole uygulanır, ardından ilk boya ile bileşik yapması için iyot eklenir. Alkol veya aseton ile dekolorize edilirken gram pozitif bakterilerde bu bileşik korunur, gram negatif organizmalarda kaybedilir. Zıt boyamada kullanılan safranin gram negatifler tarafından alınır (bunun sonucu pembe renk oluşur). Organizmaların boyaları alma oranları organizmaların fonksiyonlarına, kültür koşullarına, uygulayan kişinin becerisine göre değişmektedir.
Demir hematoksilen boyama	Dışkı protozoalarını saptamak ve tanımlamak için kullanılır. Helmint yumurtaları ve larvalar çok fazla boya alır ve ıslak preparat ile daha kolay tanımlanırlar.
Metenamin gümüşleme	Genellikle mikrobiyoloji laboratuvarlarından çok histoloji laboratuvarlarında uygulanır. Öncelikle mantar elemanlarının saptanmasında kullanılmasına karşın bakteriler gibi diğer organizmaları da saptayabilmektedir. Özgül olmayan boyalar lamı yorumlanamaz hale getirdiğinden gümüşleme tekniği beceri gerektirmektedir.
Toluidin mavisi O boyama	Öncelikle solunum yolu örneklerinde *Pneumocystis* organizmalarının saptanmasında kullanılır. Kistler açık mavi zemin üzerinde kırmızımsı-maviden koyu mora değişen renklerde boyanır. Zemin boyası sülfatlama ayıracı ile uzaklaştırılır. Maya hücreleri de boyanır ve Pneumocystis hücrelerinden ayırt etmek güçtür. Trofozoitler boyanmaz. Birçok laboratuvarda bu boya yerine özgül floresan boyalar kullanılmaya başlanmıştır.
Trikrom boyama	Protozoaların boyanmasında demir hematoksilene alternatiftir. Yeşil zemin üzerinde protozoaların mavimsi-yeşilden mora değişen sitoplazmaları içinde kırmızı veya morumsu-kırmızı çekirdekleri ve inklüzyon cisimcikleri bulunur.
Wright-Giemsa boyama	Kan parazitlerini, viruslara ve klamidyaya ait inklüzyon cisimciklerini, *Borrelia, Toxoplasma, Pneumocystis* ve *Rickettsia* türlerini saptamada kullanılır. Metilen mavisi, azur B ve eozin Y karışımını içeren polikromatik boyadır. Giemsa boyası, metilen mavisi ile eozinin karışımından meydana gelir. Negatif yüklü eozin iyonları hücrelerin temel bileşenlerini turuncudan pembeye değişen renklerde boyarken, diğer boyalar asidik hücre yapılarını maviden mora değiştirir. Protozoa trofozoitlerinin çekirdekleri kırmızı, sitoplazmaları grimsi-mavi, hücre içindeki mayalar ve inklüzyon cisimcikleri genellikle mavi, Rickettsia, Klamidya ve Pneumocystis türleri ise mor boyanır.
Asit-Fast Boyama	
Ziehl-Neelsen boyama	Mikobakterilerin ve diğer aside dirençli organizmaların boyanmasında kullanılır. Organizmalar bazik karbol fuksin ile boyanırlar ve asit-alkol ile renksizleştirmeye dirençlidirler. Zıt boyamada kullanılan metilen mavisi ile zemin boyanır. Açık mavi zemin üzerinde organizmalar kırmızı olarak görünür. Aside dirençli mikroorganizmaların karbol fuksini alabilmesi için örneğin ısıtılması gerekir (sıcak aside dirençli boyama).
Kinyoun boyama	Soğuk aside dirençli boyama (ısıtma gerekmez) Ziehl-Neelsen ile aynı prensipler geçerlidir.
Auramin-rodamin boyama	Temel olarak floresan boyalar (auramin ve rodamin) ve zıt boya olarak bağlanmamış florokrom boyalarını söndüren potasyum permanganat (kuvvetli oksitleyici ajan) kullanılması dışında diğer aside dirençli boyamalarla aynı prensipler geçerlidir.
Modifiye aside dirençli boyama	Listedeki aside dirençli boyamaların herhangi birinin zayıf dekolorize edici ajanlarla kullanılmasıdır. Mikobakteriler kuvvetli aside dirençli iken diğer organizmalar zayıf aside dirençlidir (örneğin: *Nocardia, Rhodococcus, Tsukamurella, Gordonia, Cryptosporidium, Isospora, Sarcocystis* ve *Cyclospora*). Bu organizmalar zayıf dekolorize edici ajanlarla daha etkili boyanabilmektedir. Bu boyayı alan organizmalar kısmi aside dirençli olarak ele alınmaktadır.

Devamı

Tablo 14–1. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Kullanılan Mikroskopik İnceleme ve Boyama Yöntemleri—devamı

Boyama Yöntemi	İlke ve Uygulamalar
Floresan Boyama	
Akridin oranj boyama	Klinik örnekteki bakteri ve mantarların saptanmasında kullanılır. Boyalar nükleik aside yerleşir (doğal veya değişmiş). Nötral pH'da bakteri, mantar ve hücresel maddeler kırmızımsı-turuncuya boyanır. Asit pH'da (4.0) bakteri ve mantar kırmızımsı-turuncu kalırken zemin yeşilimsi-sarı boyanır.
Auramin-rodamin boyama	Aside dirençli boyalarla aynı
Kalkoflor beyazı boyama	Mantar elemanları ve *Pneumocystis* türlerinin saptanmasında kullanılır. Boya hücre duvarındaki selüloz ve kitine bağlanır, bu boya KOH ile karıştırılarak kullanılabilir (birçok laboratuvar geleneksel KOH yerine bu boyayı kullanmaya başlamıştır).
Direkt floresan antikor boyama	Antikorlar (monoklonal veya poliklonal) floresan moleküllerle bileşik yaparlar. Organizmaya özgül bağlanma, mikroorganizmanın floresans vermesi ile saptanır. Bu yöntemin birçok mikroorganizmanın (örneğin *Streptococcus pyogenes, Bordetella, Francisella, Legionella, Chlamydia, Pneumocystis, Cryptosporidium, Giardia,* influenza virusu, herpes simpleks virusu) saptanması ve tanımlanmasında faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü, test örneğinde bulunan organizma sayısına ve kullanılan antikorların kalitesine göre belirlenmektedir.

KOH, potasyum hidroksit

Aside Dirençli Boyama

Bazı mikroorganizmaların asit alkol karışımı gibi kuvvetli renksizleştirici ajanlara maruz kaldıklarında bile birinci basamakta kullanılan boyayı bırakmama özellikleri nedeniyle kullanılan en az üç farklı aside dirençli boya bulunmaktadır. En eski yöntem olan Ziehl-Neelsen işlemi sırasında örneğin ısıtılması gerekmektedir. Birçok laboratuvarda bu yöntemin yerini soğuk aside dirençli boyama (**Kinyoun yöntemi**) veya florokrom boyama (**auramin-rhodamin yöntemi**) aldı. Siyah zeminde floresan veren organizmaların daha hızlı ve kolay aranabilmesi nedeniyle florokrom yöntemi tercih edilmektedir. Kısmi aside dirençli olan bazı organizmalar birinci basamaktaki boyaları sadece zayıf asidik solüsyonlar kullanıldığında bırakmazlar. Bu, sadece az miktarda organizmanın ilk tanımlanmasında kullanılan oldukça değerli tipik bir özelliktir (bakınız Tablo 14-1).

Floresan Boyama

Auramin-rodamin aside dirençli boyama, floresan boyamanın spesifik bir örneğidir. Örnekleri boyamak için bundan başka birçok floresan boya kullanılmaktadır. Örneğin, akridin oranj boyası bakteri ve mantarların boyanmasında, kalkoflor beyazı mantar hücre duvarındaki kitinin boyanmasında kullanılabilir. Akridin oranj boyasının uygulamasında kısıtlılıklar olmasına karşın, kalkoflor beyazı potasyum hidroksit boyasının yerini almıştır. Başka bir yöntem ise örnekteki özgül antikorların floresan boyalarla (**floresan antikor boyası**) işaretlenerek incelenmesidir. Floresans veren organizmanın varlığı gerek saptama gerekse tanımlamada hızlı bir yöntemdir.

Sorular

1. Aydınlık alan, karanlık alan, faz-kontrast, floresan ve elektron mikroskopilerinin temel ilkelerini açıklayın. Her yöntem için birer örnek verin.
2. Direkt mikroskobik inceleme, ayırt edici boyalar, aside dirençli boyama ve floresan boyamalardan örnekler verin.

Kaynakça

Chapin K: Principles of stains and media. In Murray P, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Murray P, Shea Y: ASM Pocket Guide to Clinical Microbiology, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2004.

Wiedbrauk D: Microscopy. In Murray P, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Zimbro M, Power D: Difco and BBL Manual: Manual of Microbiological Culture Media. Sparks, Md, Becton Dickinson, 2003.

15

İn Vitro Kültür: İlkeler ve Uygulamalar

Çeviren: Mine Ang Küçüker

Mikrobiyolojinin temeli, Anton van Leeuwenhoek'un ilk mikroskoplarından birini kullanarak sudaki bakterileri gözlemlenlediği 1676'da atılmıştır. Pasteur, bakterileri laboratuvarda, maya özeti, şeker ve amonyum tuzları içeren bir (kültür) besiyerinde üretmeyi bundan ancak 200 yıl sonra başarabilmiştir.

Hesse 1881'de bakterilerin makroskobik kolonilerinin üremesine olanak verecek biçimde besiyerini katılaştırmak için eşinin mutfağındaki agarı kullanmıştır. Yıllar içinde, mikrobiyologlar ve aşçılar bugün tüm klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan yüzlerce besiyerini oluşturmak için mutfağa geri dönmüşlerdir. Mikroorganizmaların antijenlerini hızla saptayan testlerin ve nükleik asit temelli moleküler yöntemlerin, pek çok mikroorganizmanın saptanması için kültür yöntemlerinin yerini almış olmasına karşın, laboratuvarda mikroorganizmaları üretmek tüm klinik laboratuvarlarda önemli bir süreç olarak yerini korumaktadır. Pek çok hastalıkta enfeksiyon yerinden spesifik bir mikroorganizmanın üretilebilmesi, enfeksiyon etkeninin tanımlanması için seçkin yöntemdir.

Kültür yöntemlerinin başarısında mikroorganizmanın biyolojisi, enfeksiyonun yeri, hastanın infeksiyona immün yanıtı ve besiyerlerinin kalitesi belirleyici rol oynar. *Legionella* önemli bir solunum yolları patojenidir; ancak bakterinin izolasyonu için demir ve sisteinle zenginleştirilmiş besiyerlerinin kullanılmasının gerekli olduğu belirlenene kadar kültürde üretilememiştir. Önemli bir barsak patojeni olan *Campylobacter*, çok seçtirici besiyerlerinin mikroaerofilik ortamda 42°C'de bekletilmesine kadar dışkı örneklerinden izole edilememiştir. Cinsel temasla bulaşan önemli bir hastalık etkeni olan *Chlamydia*, zorunlu bir hücre içi patojendir ve ancak canlı hücrelerde üreyebilir. *Staphylococcus aureus*, stafilokoksik toksik şok sendromu etkeni olup dolaşım sistemine nüfuz eden bir toksin salgılayarak hastalık oluşturur; bu nedenle kan kültürleri daima negatif kalacak, fakat bakteri, üretildiği yerden alınan örneğe ait kültürde saptanacaktır. Pek çok enfeksiyonda (örneğin, gastroenterit, farenjit, üretrit) enfeksiyondan sorumlu mikroorganizma enfeksiyon bölgesindeki normal mikroorganizma topluluklarının üyesi olan pek çok başka mikroorganizmayla birlikte bulunacaktır. Normal olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini engelleyen ve klinik olarak önem taşıyan mikroorganizmanın üremesini kolaylaştıran pek çok besiyeri geliştirilmiştir. Hastanın doğal ve kazanılmış bağışıklığı, patojeni baskılayabilir; bu nedenle çok duyarlı kültür teknikleri sıklıkla gerekli olmaktadır. Aynı şekilde, bazı enfeksiyonlar az sayıda mikroorganizmanın bulunmasıyla özellik gösteririler (örneğin septik hastaların çoğunda kanda mililitrede birden az mikroorganizma bulunur); bu nedenle çoğaltma buyyonu kullanmak sıklıkla gereklidir. Son olarak, tasarlandığı şekilde işlev görebilmesi için besiyerinin kalitesi dikkatle izlenmelidir.

Günümüzde, eskiye göre az sayıdaki laboratuvar kullandığı besiyerlerini kendisi hazırlamaktadır. Besiyerlerinin çoğu besiyeri üretiminde uzman büyük ticari firmalarca üretilmektedir. Bunun büyük avantajı olmakla birlikte, bu besiyerlerinin çoğunun "taze üretilmediği" anlamını da taşımaktadır. Genel olarak bu bir sorun olmamakla birlikte bazı zor üreyen mikroorganizmaların izole edilmesini etkileyebilir (örneğin *Bordetella pertussis*). Bu nedenle karmaşık testler uygulayan laboratuvarlar sıklıkla kısıtlı miktarda özel besiyeri hazırlayabilme olanakları vardır. Çoğu besiyerinin dehidrate formülasyonları vardır, böylece bunlar en az zorlukla hazırlanırlar. Besiyerlerinin hazırlanması ve kalite kontrollerine ilişkin ilave bilgi için lütfen Kaynaklar bölümüne bakınız.

Besiyerlerinin Çeşitleri

Besiyerleri dört gruba ayrılır: (1)selektif (seçtirici) olmayan zenginleştirilmiş besiyerleri, (2)selektif besiyerleri, (3)ayırt ettirici besiyerleri, (4) özel besiyerleri (Tablo 15–1). Bu besiyerlerine ait bazı örnekler aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 15–1. Kültür Besiyerlerinin Çeşitleri

Tip	Besiyerleri (Örnekler)	Amaç
Seçici olmayan	Kanlı agar	Bakteri ve mantarların izolasyonu
	Çukulatamsı agar	*Haemophilus* ve *Neisseria gonorrhoeae* dahil bakterilerin izolasyonu
	Mueller-Hinton agar	Bakteriler için antibiyotiklere duyarlık deneyleri
	Tiyoglikolatlı buyyon	Anaerob bakteriler için zenginleştirilmiş besiyeri
	Sabouraud dekstroz agar	Mantarların izolasyonu için
Seçici, ayırt ettirici	MacConkey agar	Gram negatif bakteriler için seçtirici; Laktozu fermente eden türler için ayırt ettirici
	Mannitol salt agar	Stafilokoklar için seçtirici; *S.aureus* için ayırt ettirici
	Ksilozlu lizinli dezoksikolat agar	Dışkı kültüründe *Salmonella* ve *Shigella* için seçtirici ve ayırt ettirici
	Löwenstein-Jensen besiyeri	Mikobakteriler için seçtirici
	Middlebrook agar	Mikobakteriler için seçtirici
	CHROMagar	Mantarlar için seçtirici, ayırt edtirici
	Inhibitory mold agar	Mayalar için seçtirici
Özel	Buffered charcoal yeast extract (BCYE) agar	*Legionella* ve *Nocardia* izolasyonu için
	Cystine-tellurite agar	*Corynebacterium diphtheriae* izolasyonu için
	Lim broth	*Streptococcus agalactiae* izolasyonu için
	MacConkey sorbitol agar	*E.coli Ö157* izolasyonu için
	Regan Lowe agar	*Bordetella pertussis* izolasyonu için
	Thiosulfate citrate bile salts sucrose (TCBS) agar	*Vibrio* türlerinin izolasyonu için

Seçtirici Olmayan Zenginleştirilmiş Besiyerleri

Bu besiyerleri üretilmeleri zor olmayan mikroorganizmaların çoğunun üretilmesini sağlamak üzere tasarlanmışlardır. Aşağıda en sık kullanılan bazıları belirtilmiştir:

Kanlı jeloz. Klinik laboratuvarlarda kanlı jeloz besiyerlerinin pek çok tipi kullanılmaktadır. Besiyerleri iki birincil bileşeni içermektedir: (1) temel bir besiyeri (örneğin triptik soy, beyin kalp infüzyon, *Brucella* base) ve (2) kan (örneğin koyun, at ve tavşan). Bu besiyerlerinde üretilecek mikroorganizmaların spektrumunu genişletmek üzere içeriğine çeşitli başka ilaveler yapılabilir.

Çukulatamsı agar. Bu modifiye bir kanlı agar besiyeridir. Isıtılmış temel besiyerine kan veya hemoglobin eklenirse, besiyerinin rengi kahverengi olur (adını bu renkten alır). Bu besiyeri, kanlı jelozda üreyemeyen (örneğin *Haemophilus*, bazı patojen *Neisseria* suşları) bakteriler de dahil olmak üzere bakterilerin çoğunun üremesi için uygundur.

Mueller-Hinton agar. Bakterilerin rutin antibiyotiklere duyarlılık deneyleri için önerilen besiyeridir. Test sonuçlarının yinelenebilir olması için kesin tanımlanmış bir bileşim olup et ve kazein özeti, tuzlar, iki değerli katyonlar ve çözünebilen nişasta içerir.

Tiyoglikolatlı buyyon. Az sayıda bulunan aerob ve anaerob bakterilerin izolasyonu için kullanılan çeşitli zenginleştirilmiş buyyonlardan biridir. Çeşitli formulasyonları kullanılmaktadır, fakat çoğu hazmettirilmiş kazein, glukoz, maya özeti, sistein ve sodyum tiyoglikolat içerir. Hemin ve vitamin K ilavesi, anaerob bakterilerin izolasyonunu arttırır.

Sabouraud dekstroz agar. Hazmettirilmiş kazein ve hayvan dokusu içeren, ayrıca glukoz eklenmiş olan zenginleştirilmiş bir besiyeridir; mantarların izolasyonu için kullanılır. Çeşitli formülasyonları geliştirilmiştir, fakat mikologların çoğu düşük glukoz konsantrasyonlu ve nötr pH'lı formülasyonu kullanırlar. Bu besiyeri pH'nın düşürülmesi ve bakterileri inhibe etmek amacıyla antibiyotik ilavesiyle mantarlar için seçtirici hale getirilebilir.

Seçtirici ve Ayırt Ettirici Besiyerleri

Seçtirici besiyerleri karışık mikroorganizma topluluğu içindeki spesifik bir mikroorganizmayı (örneğin dışkıdaki bir enterik patojeni) izole etmek için geliştirilmiş besiyerleridir. Besiyerlerine istenmeyen mikroorganizmaların üremesinin baskılanmasını sağlayan inhibitörler ilave edilir. Bu besiyerleri bir karışımdaki bir mikroorganizmanın identifikasyonunu sağlayacak özel kimyasal maddeler (örneğin laktoz ilavesi ve laktoz fermente eden bakterilerin saptanması için bir pH indikatörü) ilave edilerek ilave edilerek ayırt ettirici besiyerine dönüştürülebilirler. Aşağıdakiler bazı seçtirici ve ayırt ettirici besiyerlerine örneklerdir:

MacConkey agar. Bu Gram negatif bakteriler için seçtirici ve laktozu fermente eden ve etmeyen bakteriler için ayırt ettirici bir besiyeridir. Bu besiyeri hazmettirilmiş peptonlar, safra tuzları, laktoz, nötral kırmızı ve kristal viyole içerir. Safra tuzları ve kristal viyole Gram pozitif bakterileri inhibe eder. Laktozu fermente eden bakterilerin oluşturduğu asit nedeniyle safra tuzları presipite olur ve nötral kırmızı indikatörünün rengini kırmızıya dönüştürür.

Mannitol salt agar. Bu stafilokokların izolasyonu için kullanılan seçtirici bir besiyeridir. Hazmettirilmiş kazein ve hayvan dokusu, et özeti, mannitol, tuzlar ve fenol kırmızısı içerir. Stafilokoklar yüksek tuz konsantrasyonunda üreyebilirler ve *S.aureus* mannitolü fermente ederek bu besiyerinde sarı renkli koloniler oluşturur.

Xylose-lysine deoxycholate (XLD) agar. Dışkı kültüründe *Salmonella* ve *Shigella* izolasyonu için kullanılan seçtirici bir besiyeridir. Bu besiyeri, önemli bakterilerin bir arada bulunduğu bir karışımda önemli bakterilerin saptanabilmesine olanak veren çok zeki bir tasarım örneğidir; maya özeti, ksiloz, lizin, laktoz, sukroz, sodyum desoksikolat, sodyum tiyosulfat, ferrik amonyum sitrat ve fenol kırmızısı içerir. Sodyum dezoksikolat patojen olmayan bakterilerin çoğunu inhibe eder. Tipik olarak üreyen ve laktozu, sukrozu veya ksilozu fermente edenler sarı koloni oluştururlar. *Shigella* bu karbonhidratları fermente etmez; kolonileri kırmızıdır. *Salmonella* ksilozu fermente eder, fakat hem de alkalin diamin ürün kadaverin oluşturarak lizini dekarboksile eder. Kadaverin, asit fermentasyon ürünlerini nötralize eder; böylece koloniler kırmızı olurlar.

Salmonellaların çoğu sodyum tiyosulfattan hidrojen sulfid oluşturdukları için kolonileri ferrik amonyum sitrat varlığında siyah renkli olur; bu, *Salmonella*'yı *Shigella*'dan ayırır.

Lowenstein-Jensen (LJ) besiyeri. Mikobakterilerin izolasyonu amacıyla kullanılan bu besiyeri gliserol, patates unu, tuzlar ve katılaştırılmış tam yumurta (besiyerini katılaştırmak için) içerir. Gram pozitif bakterileri inhibe etmek için malaşit yeşili ilave edilir.

Middlebrook agar. Bu besiyeri de mikobakterilerin izolasyonu için kullanılır. Mikobakterilerin üremesi için gerekli besinleri içerir (örneğin tuzlar, vitaminler, oleik asit, albümin, katalaz, gliserol, glukoz) ve Gram pozitif bakterileri inhibe etmek için malaşit yeşili içerir. LJ besiyerinin tersine agar ilavesiyle katılaştırılmıştır.

CHROMagar. Farklı *Candida* türlerinin izolasyonu ve identifikasyonu için kullanılan seçtirici ve ayırt ettirici bir besiyeridir. Kromojenik özellikli maddeler karışımı ve bakterileri inhibe etmek üzere kloramfenikol içerir. Farklı *Candida* türleri sahip oldukları enzimlerle bu maddelerin birini veya birden fazlasını kullanabilir ve renkli bileşenin açığa çıkmasıyla renkli koloniler oluştururlar. Böylece *C. albicans* yeşil, C.*tropicalis* mor, C.*krusei* pembe koloni oluşturur.

Inhibitory mold agar. Bu besiyeri, dermatofitler hariç patojen mantarların izolasyonu için kullanılan zenginleştirilmiş seçtirici bir formülasyondur. Kontaminan bakterilerin üremesini inhibe etmek için kloramfenikol ilave etmiştir.

Özel Besiyerleri

Güç üreyen veya tipik olarak karışık mikroorganizma toplulukları içinde bulunabilen belirli mikroorganizmaların saptanması için çeşitli özel besiyerleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan besiyerleri, bu kitapta özel mikroorganizmaların ele alındığı bölümlerde tanımlanmıştır.

Hücre Kültürü

Bazı bakteriler ve tüm virüsler zorunlu hücre içi mikroplardır; bu nedenle sadece canlı hücrelerin içinde ürerler. 1949'da Enders poliovirüsün izolasyonu için memeli hücrelerinin kültürüne ilişkin bir teknik tanımlamıştır. Bu teknik zorunlu hücre içi mikroorganizmaların çoğunun üretilmesini sağlayacak şekilde geliştirilmiştir. Hücre kültürleri ya bir yüzeyde üreyen ve bölünen hücreler (örneğin tek tabaka hücreler) veya buyyonda süspansiyon halinde üreyen hücreler olabilir. Bilinen belirli bazı hücre kültürleri pasajları zamanında yapılmak şartıyla saklanabilirler. Bu kültürler, çoğunlukla ticari olarak sağlanabilirler. Diğer hücre kültürleri bakteri veya virüsle enfekte edilmeden hemen önce hazırlanmalıdır ve ancak birkaç bölünme siklüsü için laboratuvarda saklanabilirler (primer hücre kültürleri). Hücre içine giriş, sıklıkla spesifik reseptörlerin bulunmasına bağlıdır; böylece spesifik hücre dizilerini enfekte etmekteki ayırt etidici yetenekten bakteri ya da virüsün identifikasyonu için yararlanılabilir. Hücre kültürlerinin kullanımına ilişkin ek bilgiler ilerdeki bölümlerdedir.

Genel Kurallar

Çoğu hastalığın klinik (örneğin septisemi, pnömoni, gastroenterit, intraabdominal abse) klinik belirtileri pek çok farklı

mikroorganizma tarafından oluşturulabilir. Gerçekten, sadece bir özel mikroorganizmanın akla geldiği istisnalar vardır (örneğin *Bacillus anthracis*'in etken olduğu şarbon, *Histoplasma capsulatum*'un etken olduğu histoplazmoz, Influenzavirüs'ün etken olduğu grip). Bu nedenle, tanı laboratuvarı için en sık rastlanan mikroorganizmaları saptamak için uygun besiyerlerini seçilmek ve klinisyenin belirli bir mikroorganizmadan kuşkulandığı durumlarda özel besiyerini seçebilme durumunda olmak büyük önem taşır. Genel olarak, normalde steril olan vücut bölgelerinden alınan örneklerden (örneğin kan, beyin omurilik sıvısı gibi steril sıvılar, dokular) seçtirici olmayan zenginleştirilmiş agar besiyerlerine ve buyyonlara (örneğin kanlı agar, çukulatamsı agar, tiyoglikolatlı buyyon veya çoğaltma buyyonu) ekim yapılır. Hastaya ait normal flora mikroorganizmalarıyla kontamine olma potansiyeli olan örnek söz konusuysa seçtirici ve ayırt ettirici besiyerlerine de ekim yapılır (örneğin MacConkey agar). Eğer spesifik bir mikroorganizmadan kuşkulanılıyorsa, bu mikroorganizma için özel besiyerlerine de ekim yapılır. Böylelikle örneklerden birçok farklı besiyerine ekim yapılabilir. Besiyeri seçimi bakterilerin, mikobakterilerin ve mantarların izolasyonu amacıyla yapılıyorsa bu iş daha da karmaşıktır. Özellikle örnek miktarı az ise, kültür ve diğer testlerin sayıları çok dikkatli kararlaştırılmalıdır; eğer çok sayıda kültür, preparat, antijen testi ve nükleik asit temelli test istenmişse, o zaman, örnek, istenen her bir test için miktarın yeterli olacağı kadar dilüe edilmelidir. Bu nedenle, mikrobiyolog ve klinisyen için en uygun, en duyarlı testlerin seçiminde birlikte çalışmak önemlidir. Pek çok durumda, bu, kültürü yapılabilecek örnek miktarının yeterli olabilmesini sağlamak için mikroskobik incelemeden ve antijen testlerinden vazgeçilmesi anlamına gelmektedir.

Sorular

1. Bir kültürün başarısını etkileyen üç faktörü sayınız.
2. Seçtirici olmayan zenginleştirilmiş besiyerlerine üç örnek veriniz.
3. Seçtirici, ayırt ettirici besiyerlerine üç örnek veriniz.

Kaynakça

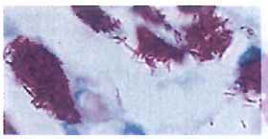
Atlas R: Handbook of Microbiologic Media, 3rd ed. New York, CRC, 2004.

Atlas R, Snyder J: Handbook of Media for Clinical Microbiology, 2nd ed. New York, CRC, 2006.

Difco & BBL Manual of Microbiological Culture Media. Sparks, Md, Becton Dickinson, 2003.

Murray P, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Murray P, Shea Y: ASM Pocket Guide to Clinical Microbiology, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2004.



16

Moleküler Tanı

Çeviren: Esra Karakoç

Klinik örneklerdeki enfeksiyon etkenlerine ait DNA (deoksiribonükleik asit), RNA (ribonükleik asit) veya proteinler, tıpkı bir suç mahallinde bırakılan ipuçları gibi, enfeksiyona yol açan etkenlerin tespit edilmesi için kullanılabilirler. Birçok vakada etken; izole edilememesine ve immünolojik yollarla saptanamamasına karşın, moleküler yöntemlerle tespit edilebilir ve tanımlanabilir. Enfeksiyon etkenlerinin analizinde yeni yöntemler geliştirilmekte; eski yöntemlerin yeni uyarlamaları yapılmaktadır.

Güvenlik, duyarlılık ve özgüllükleri moleküler yöntemlerin avantajlarıdır. Güvenlik yönünden, bu yöntemler enfeksiyon etkenlerinin izole edilmesini gerektirmezler ve kimyasal olarak fikse (inaktive) edilmiş örnekler ya da ekstraktlar üzerinde çalışılabilirler. Enfeksiyon etkeni replike olmasa da ya da enfeksiyonun diğer kanıtlarını oluşturmasa da, bu yöntemlerin duyarlılıkları sayesinde dokudaki mikrobiyal DNA'nın çok düşük miktarları dahi tespit edilebilir. Bu yöntemlerle, birbiri ile ilişkili kökenleri, genotiplerindeki farklılıkları (örn. mutantlar) esas alarak ayırt etmek mümkündür. Özellikle, antivirallere dirençli, tek bir nükleotid farkı gösteren kökenlerin ayırt edilmesinde faydalıdırlar.

Mikroorganizmaların Genetik Materyallerinin Tespit Edilmesi

DNA'nın Elektroforetik Analizi ve Restriction Fragment Length Polimorfizm

Genom yapısı ve genetik dizisi; mikroorganizmaların aile, tip ve kökenlerini ayırt eden temel özellikleridir. Mikroorganizmaların özgül kökenleri; DNA veya RNA'ları ya da DNA'larının spesifik restriksiyon endonükleazlar (**restriksiyon enzimleri**) ile kesilmesi sonucunda oluşan DNA fragmanları ile ayırt edilebilirler. Restriksiyon enzimleri palindromik yapıdaki (örnek aşağıdadır) spesifik DNA dizilerini tanırlar.

$\vec{G}$AATTC EcoR 1 tanıma
CTTAA$\overleftarrow{G}$ dizi ve kesme

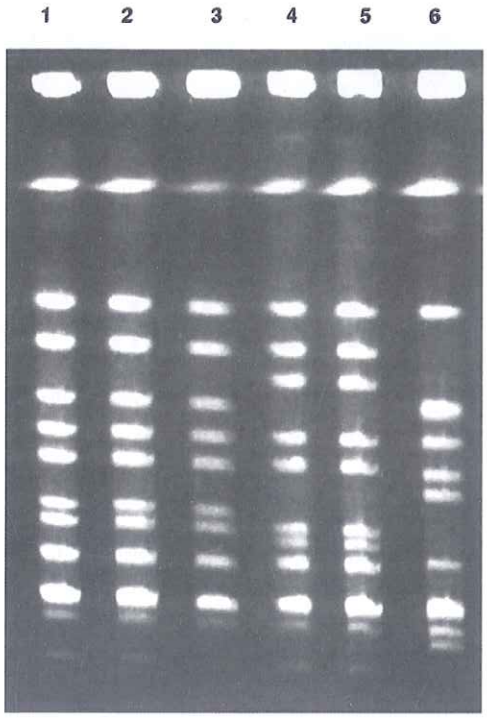
Farklı restriksiyon endonükleazlar tarafından tanınan DNA bölgeleri; dizi, uzunluk ve tekrarlanma sıklığı yönünden farklıdır. Sonuç olarak, farklı restriksiyon endonükleazlar, bir örnekteki DNA'yı farklı alanlardan, farklı uzunlukta fragmanlar oluşturarak keserler. Aynı zamanda farklı DNA örneklerinin bir restriksiyon endonükleazı tarafından kesilmesi de birçok farklı uzunlukta fragmanın oluşması ile sonuçlanır. Bir veya birden çok restriksiyon enzimi ile kesilme sonucu oluşan, özgül bir organizmanın farklı kökenleri arasındaki DNA fragmanlarının uzunluk farklılıkları "**restriction fragment length polimorfizm**" **(RFLP)** olarak tanımlanır.

Farklı uzunluk ve yapılardaki DNA ve RNA fragmanları agaroz ya da poliakrilamid jelde elektroforetik hareketlilikleri ile ayırt edilebilirler. Aynı DNA dizisinin farklı formları ve DNA'nın farklı uzunluktaki fragmanları agaroz jelde ayrılmalarına izin verecek şekilde, farklı hızlarla hareket ederler. DNA etidyum bromürle boyanarak görünür hale getirilir. Bakteri plazmidlerinin veya virüslerin daha küçük fragmanları (20,000 baz çiftinden az olanlar) normal elektroforetik yöntemlerle ayrılabilir ve ayırt edilebilirler. Bütün yapıdaki bakteriler gibi büyük fragmanlar ise sadece "*pulsed-field jel elektroforezi*" adındaki özel elektroforetik yöntem kullanılarak ayrılabilirler.

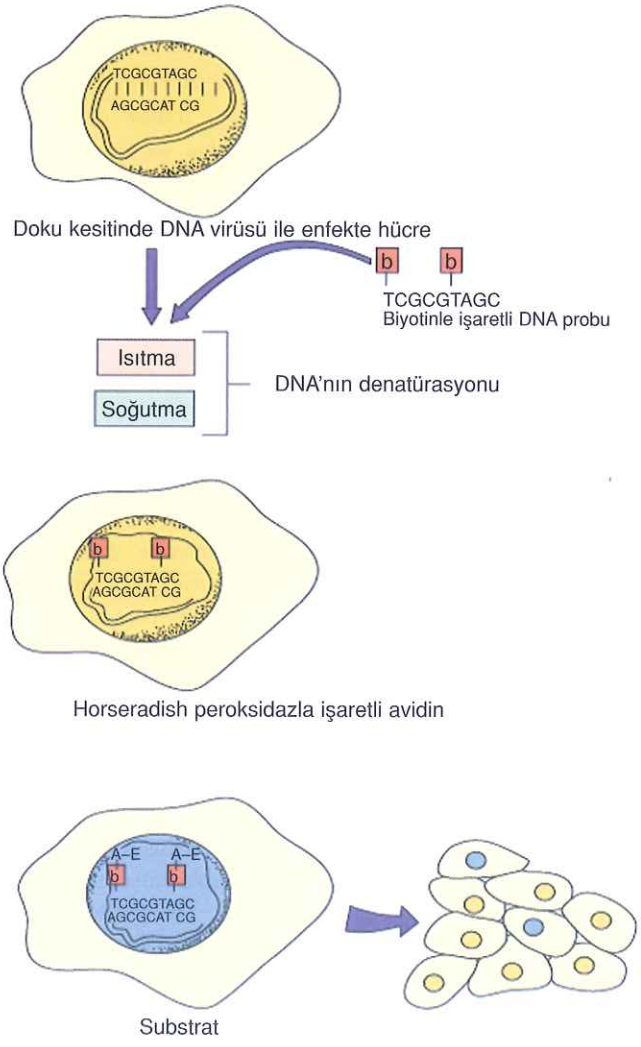
RFLP, örneğin herpes simpleks virüsünün (HSV) farklı kökenlerinin ayırt edilmesinde faydalıdır. Farklı izolatlardaki DNA'nın restriksiyon endonükleaz kesim paternlerinin karşılaştırılması; bir kişiden diğerine virüs bulaş paternini tanımlayabilir ya da HSV-1'i HSV-2'den ayırt edebilir. RFLP, *Streptococcus* kökeninin sebep olduğu nekrotizan fasiitin bir hastadan diğer hastalara; acil tıp teknisyeni, acil bölümü doktorları ve diğer eşlik eden doktorlara yayılmasını göstermek için de kullanılmıştır (Şekil 16–1).

Genetik Problar

DNA probları, antikorlar gibi duyarlı ve özgül araçlar olarak, klinik örneklerdeki özgül nükleik asit dizilerini tespit etmek, yerlerini bulmak ve miktarlarını belirlemek için kullanılabilirler (Şekil 16–2). DNA prob yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri



Şekil 16–1. Bakteri kökenlerinin DNA'larının pulsed field jel elektroforez ile ayrılan restriksiyon fragment length polimorfizm paternleri. Sıra no 1'den 3'e kadar nekrotizan fasiitli iki aile üyesi ile bir doktordan (farenjit) elde edilen DNA'ların Sma1 restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş DNA'larıdır. Sıra no 4'den 6'ya kadar ilişkisiz *Streptococcus pyogenes* kökenleridir. (*Dr.Joe DiPersio, Akron, Ohio'nun izniyle.*)



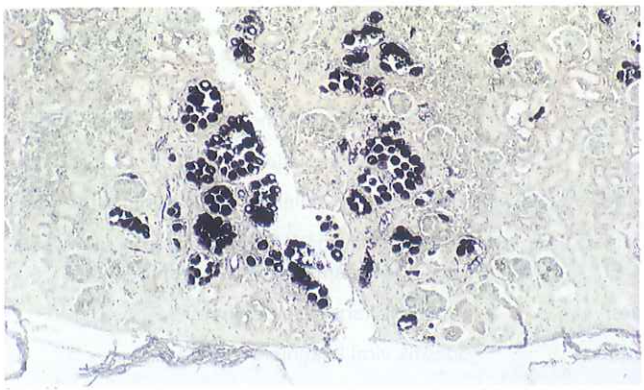
Şekil 16–2. Virüsle enfekte hücrelerin DNA prob analizleri. Bu hücreler dokuz nükleotid kadar az sayıda DNA, ya da viral genomun tümünü kapsayan bakteri plazmidlerini içeren DNA probları kullanılarak histolojik doku kesitlerinde lokalize edilebilirler. Örneğe işaretlenmiş bir DNA probu eklenir. Bu vakada DNA probu biyotinle modifiye edilmiş timidinle işaretlenmiştir, ancak radyoaktif ajanlar da kullanılabilir. DNA'yı denatüre etmek için örnek ısıtılır ve probun karşılık gelen diziye hibridize olması için ısı düşürülür. Probdaki biyotinle bağlanmak üzere horseradish peroksidazla işaretli avidin eklenir. Virüsle enfekte hücrelerin nukleuslarını boyamak için uygun substrat eklenir. A, adenin; b, biotin; C, sitozin; G, guanin; T, timin.

sayesinde, üremeseler ya da replike olmasalar bile enfeksiyon etkenlerinin türleri ve kökenleri belirlenebilir.

DNA probları kimyasal olarak sentezlenir ya da bakteriyel vektörlere (plazmidler, kozmidler) özgül genom fragmanlarının veya tüm viral genomun klonlanması ile elde edilirler. RNA virüslerinin DNA kopyaları retrovirüs revers transkriptazlarla yapılır; ardından vektörlere klonlanır. Kimyasal ya da ısı muamelesi örnekte bulunan DNA sarmallarını ayırdıktan (erime) sonra, DNA prob eklenir ve örnekteki denk ya da hemen hemen denk dizi ile **hibridize** olması (bağlanma) sağlanır. Bağlanmanın katı şartları-"**stringency**" (tam dizi denkliği için şartlar) değişebilir; buna göre ilişkili diziler tespit edilebilir ya da farklı kökenler (mutantlar) ayırt edilebilir. DNA problarının radyoaktif maddelerle veya kimyasal olarak modifiye edilmiş nükleotidlerle (örn. biyotinlenmiş uridin) işaretlenerek tespit edilmeleri ve miktarlarının belirlenmesi mümkün olur. Biyotinle işaretlenmiş DNA probları kullanıldığında, floresan veya enzimle işaretlenmiş avidin veya streptavidin (biyotine sıkıca bağlanan bir protein) kullanılarak indirekt immünfloresan veya enzim immünoassay ile antijenlerin belirlenmesine benzer şekilde hücrelerdeki viral nükleik asitler tespit edilir.

DNA probları fiske edilmiş, geçirgenleştirilmiş doku biyopsi örneklerinde **in situ hibridizasyon**la spesifik genetik dizileri tespit edebilir. Sitomegalovirüs veya papillomavirüs ile enfekte hücrelerin in situ hibridizasyonla lokalizasyonu, immünolojik yöntemlere tercih edilir ve papillomavirüsün lokalize edilmesinde ticari olarak kullanılabilen tek yöntemdir. Günümüzde virüsleri tespit etmek için kullanılan çok sayıda ticari viral prob ve kit bulunmaktadır.

Klinik örneklerden elde edilen ekstraktlardaki özgül nükleik asit dizileri, ekstraktların küçük hacimlerinin nitrosellülöz bir filtreye uygulanması (**dot blot**), ardından filtrenin işaretlenmiş, spesifik viral DNA probları ile işleme alınması ile tespit edilebilir. Alternatif olarak restriksiyon endonükleazlarla kesme paterni, elektroforetik olarak ayrıldıktan sonra bir nitrosellülöz filtreye transfer edilir (**Southern blot**-DNA:DNA prob hibridizasyonu); ardından spesifik dizi, spesifik genetik probla hibridizasyon ve



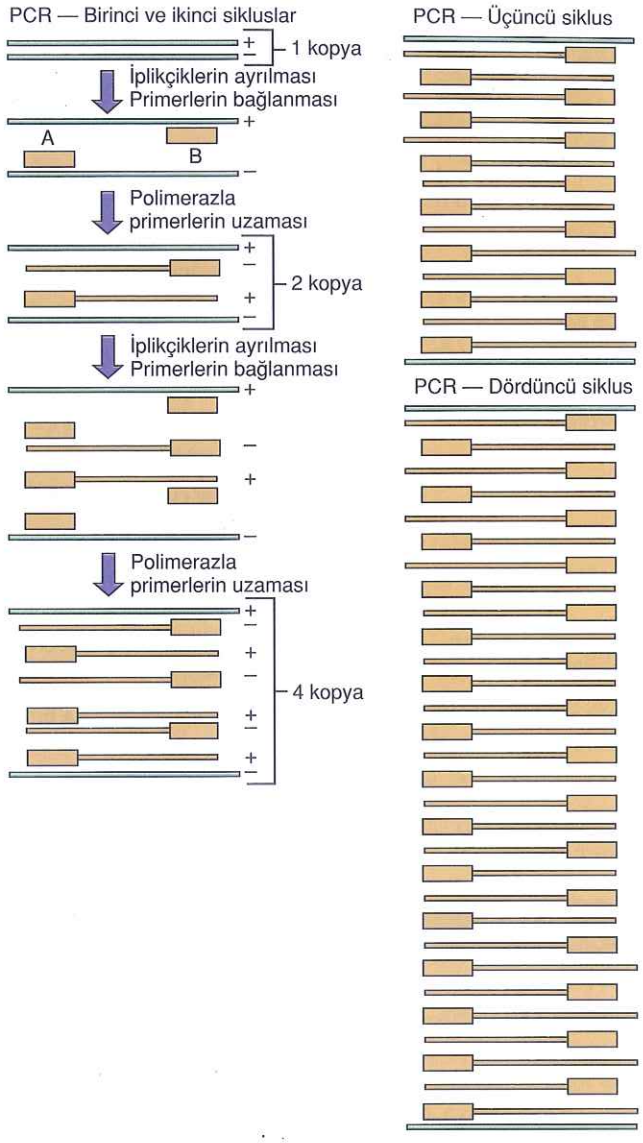
Şekil 16–3. Genetik prob kullanılarak sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun in situ gösterilmesi. Böbrek renal tübüllerinin CMV enfeksiyonu biyotinle işaretli CMV spesifik DNA probu ile belirlenmiş ve enzim immüno assay yöntemindekine benzer şekilde horseradish peroksidaz ile konjuge avidin tarafından substratın işleme alınması ile görüntülenmiştir. (*Dona Zabel, Akron, Ohio'nun izniyle*)

tipik elektroforetik hareketliliği ile tanımlanabilir. Elektroforetik olarak ayrılmış RNA (**Northern blot**-RNA:DNA prob hibridizasyonu) nitrosellülöz bir filtreye blotlanarak benzer şekilde tespit edilebilir.

En yeni genetik yöntemlerden biri olan **polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)**'nda viral DNA'nın tek kopyası milyonlarca kez çoğaltılır (Şekil 16–4). Bu yöntemle, hasta örneği tüm DNA'nın bilinen bir gen dizisinin uçlarına komplementer olan ve **primer** adı verilen iki kısa DNA oligomeri, ısıya dirençli DNA polimeraz (Taq veya termofilik bakterilerden elde edilen diğer polimerazlar), nükleotidler ve tamponlarla inkübe edilir. Oligomerler DNA'daki komplementer dizilerle hibridize olurlar ve DNA'nın bu segmentini kopyalayan polimerazlar için primer olarak görev yaparlar. Bundan sonra DNA'yı denatüre etmek (çift heliks yapısının sarmallarını birbirinden ayırmak) üzere örnek ısıtılır ve ardından yeni DNA'ya primerlerin bağlanması için ısı düşürülür. DNA'nın her bir yeni kopyası yeni bir kalıp DNA görevi görür. İşlem orijinal DNA dizisini geometrik şekilde çoğaltmak üzere birçok kez (20–40) tekrarlanır. Bu yöntemle hedef dizi birkaç saatte 1,000,000 kez çoğaltılabilir. Yöntem özellikle latent ve konak dizisine entegre olmuş örn. retrovirüsler, herpesvirüsleri, papillomavirüsleri ve diğer DNA virüsleri gibi viral dizileri çoğaltmak için faydalıdır.

RT-PCR yöntemi (revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) PCR'ın bir modifikasyonu olup, PCR amplifikasyonundan önce retrovirüslerin revers transkriptazının kullanılması ile viral RNA'nın ya da messenger RNA'nın DNA'ya çevrilmesi aşamasını içerir. Hantavirüs dizileri, RT-PCR primerleri olarak, 1993'de, New Mexico'nun Four Corners bölgesinde hemorajik pulmoner hastalık salgınına sebep olan etkeni tanımlamak için kullanılmıştır. Çalışma hantavirüsün enfeksiyon etkeni olduğunu göstermiştir.

Real time PCR örnekteki DNA'nın veya revers transkriptazlar tarafından DNA'ya çevrildikten sonra RNA'nın miktarını belirlemek için kullanılır. Basitçe örnekteki DNA miktarı ne kadar



Şekil 16–4. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR). Bu yöntem bilinen bir DNA dizisini çoğaltmanın hızlı bir yoludur. Örnek ısıya dirençli DNA polimeraz, fazla miktarlarda deoksiribonükleotid trifosfat ve çoğaltılacak hedef dizinin uçlarına komplementer iki DNA oligomeri **(primerler)** ile karıştırılır. Karışım DNA'yı denatüre etmek için ısıtılır, hedef DNA'ya primerlerin bağlanmasını ve polimerazlarla primerlerin uzamasını sağlamak için ısı düşürülür. Sikluslar 20–40 kez tekrarlanır. İlk siklustan sonra sadece primerlerin arasında kalan bölge çoğaltılır. **RT-PCR** yönteminde revers transkriptazlarla DNA'ya çevrildikten sonra RNA da çoğaltılabilir. A ve B, primer olarak kullanılan DNA oligomerleri; + ve –, DNA sarmalları. (*Blair GE, Blair Zajdel ME: Biohem Educ 20:87–90, 1992*'den uyarlanmıştır.)

fazla ise, PCR reaksiyonunda DNA çoğalması da o kadar hızlı meydana gelir; reaksiyon kinetiği DNA miktarı ile doğru orantılıdır. Çift sarmallı DNA'nın yapımı amplifiye olan çift sarmallı DNA molekülüne bağlanan bir molekülün floresanındaki artışla veya başka yollarla ölçülür. Bu prosedür hastalığın gidişi ve antiviral ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi için hastanın kanında insan immünyetmezlik virüsü (HIV) genomlarının sayısının belirlenmesinde kullanılır.

Tablo 16–1. Moleküler Yöntemler

Yöntem	Amaç	Klinik Örnek
RFLP	DNA'ların karşılaştırılması	HSV–1 kökenlerinin moleküler epidemiyolojisi
DNA elektroforezi	DNA'ların karşılaştırılması	Viral köken farklılıkları (20,000 baza kadar)
Pulsed-field jel elektroforez	DNA'ların karşılaştırılması (büyük DNA'lar)	Streptokok kökenlerinin karşılaştırılması
In situ hibridizasyon	Dokudaki DNA dizilerinin tespit edilmesi ve lokalizasyonlarının belirlenmesi	Replike olmayan DNA virüslerinin (örn. sitomegalo virüs, insan papillomavirüsü) tespit edilmesi
Dot blot	Solüsyondaki DNA dizilerinin belirlenmesi	Viral DNA'ların tespit edilmesi
Southern blot	DNA dizilerinin büyüklüklerine göre tespit ve karakterize edilmesi	Spesifik viral kökenlerin tanımlanması
Northern blot	RNA dizilerinin büyüklüklerine göre tespit ve karakterize edilmesi	Spesifik viral kökenlerin tanımlanması
PCR	Az miktardaki DNA örneklerinin çoğaltılması	DNA virüslerinin tespit edilmesi
RT-PCR	Az miktardaki RNA örneklerinin çoğaltılması	RNA virüslerinin tespit edilmesi
Real time PCR	Az miktardaki DNA ve RNA örneklerinin miktarlarının belirlenmesi	HIV genomunun miktarının: virüs yükünün belirlenmesi
Branched chain PCR	Az miktardaki DNA ve RNA örneklerinin çoğaltılması	DNA ve RNA virüslerinin miktarlarının belirlenmesi
Antikor yakalama solüsyon hibridizasyon DNA assay	Az miktardaki DNA ve RNA örneklerinin çoğaltılması	DNA ve RNA virüslerinin miktarlarının belirlenmesi
SDS-PAGE	Proteinlerin moleküler ağırlıklarına göre ayrılması	HSV'nin moleküler epidemiyolojisi

HSV, Herpes simpleks virüsü; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; RFLP, restriksiyon fragment length polimorfizm; RT-PCR, revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu; SDS-PAGE, sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi

"**Branched-chain DNA assay**", küçük miktarlardaki spesifik DNA veya RNA dizilerini tespit etmek için kullanılan, PCR'a ve RT-PCR'a alternatif bir hibridizasyon yöntemidir. Bu yöntem özellikle HIV RNA plazma düzeylerini (plazma viral yükü) kantitatif olarak belirlemek için faydalıdır. Bu durumda plazma, viral RNA'yı yakalamak üzere duvarı kısa bir komplementer DNA dizisi (cDNA) içeren, özel bir tüpte inkübe edilir. Başka bir cDNA dizisi bağlanması için örneğe eklenir; bu DNA yapay olarak dallandırılmış bir DNA halkasına bağlıdır. Gelişiminde her bir dal tespit edilebilir sinyal oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu da orijinal örnekteki sinyal miktarını çoğaltmayı sağlar. **Antikor yakalama solüsyon hibridizasyon assay**, ELISA tekniğine benzer şekilde (bakınız Bölüm 17), komplekslere spesifik bir antikor kullanarak RNA:DNA hibridlerini tespit eder ve miktarlarını belirler.

Farklı mikroorganizmaları tespit etmek, tanımlamak ve miktarlarını belirlemek için anlatılan yöntemlerin varyasyonlarını kullanan assay kitleri bulunmaktadır.

Proteinlerin Tespit Edilmesi

Bazı durumlarda, virüsler ve diğer enfeksiyon etkenleri belli karakteristik enzimler ve spesifik proteinlerinin bulunması temeline dayanılarak tespit edilebilirler. Örneğin serumda veya hücre kültürlerinde revers transkriptaz enzim aktivitesinin tespit edilmesi retrovirüslerin varlığını gösterir. Virüs veya başka bir etkenin proteinlerinin sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ile oluşturduğu patern, bakteri ve virüslerin farklı kökenlerinin tanımlanması ve birbirinden ayırt edilmesi için de kullanılabilir. SDS-PAGE yönteminde, proteinin jeldeki hareketliliği moleküler ağırlığının logaritması ile ters orantılı olacak ve uniform bir peptid yapısı ile uzunluk yük oranı oluşturacak şekilde, SDS, proteininin temel yapısına bağlanır. Örneğin HSV proteinlerinin elektroforetik ayrılması ile oluşan patern, HSV–1 ve HSV–2 tiplerinin ve kökenlerinin birbirinden ayrılmasında kullanılabilir. SDS-PAGE ile ayrılan spesifik proteinlerin antikorlarla tanımlanmasında, Western blot yöntemi (bakınız Bölüm 51) kullanılabilir. Enfeksiyon etkenlerinin tanımlanmasında kullanılan moleküler yöntemler Tablo 16-1'de özetlenmiştir.

Kaynakça

DiPersio JR, et al: Spread of serious disease-producing M3 clones of group A *Streptococcus* among family members and health care workers. Clin Infect Dis 22:490-495, 1996.

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed. St Louis, Mosby, 2007.

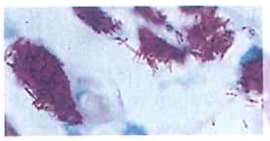
Fredericks DN, Relman DA: Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases. Clin Infect Dis 29:475-486, 1999.

Murray PR, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Murray PR: ASM Pocket Guide to Clinical Microbiology, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2004.

Specter S, Hodinka RL, Young SA: Clinical Virology Manual, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2000.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.



17

Serolojik Tanı

Çeviren: Rukiye Berkem

İmmünolojik teknikler enfeksiyona karşı antikor cevabını ve kişinin enfeksiyöz ajanlarla karşılaşma hikayesini de değerlendirmek için klinik örneklerdeki antijeni tespit etmek, tanımlamak ve miktarını belirlemek için kullanılır. Antikor-antijen etkileşiminin özgüllüğü ve immünolojik tekniklerin çoğunun duyarlılığı onları güçlü laboratuvar araçları yapar (Tablo 17-1). Birçok vakada aynı teknik antijen ve antikor değerlendirmede kullanılabilir. Çünkü birçok serolojik tetkik pozitif veya negatif sonuç vermek üzere düzenlenmiştir, antikor gücü değeri ise titre olarak elde edilir. Bir antikorun titresi, tespit edilebilir bir aktivitesi olan örneğin en düşük dilüsyonu olarak tanımlanır.

Antikorlar

Antikorlar bir virüs, bakteri, mantar veya parazitten kaynaklanan antijenleri tespit etmek, tanımlamak ve miktarını belirlemek için kullanılan duyarlı ve özgül araçlardır. Özgül antikorlar iyileşme dönemindeki hastalardan (örnek: antiviral antikorlar) veya hayvanlardan elde edilebilir. Bu antikorlar **poliklonaldir**, yani tek bir antijendeki birçok epitopu tanıyabilen heterojen antikor yapılarıdır. **Monoklonal** antikorlar bir antijen üzerindeki kendilerine özel epitopları tanırlar. Monoklonal antikorlar birçok antijen için özellikle de lenfosit hücre yüzey antijenleri için daha uygundur.

Monoklonal antikor teknolojisindeki gelişim immünoloji biliminde devrim yaratmıştır. Örneğin, bu antikorların özgüllükleri sayesinde lenfosit alttipleri (örnek: CD4 ve CD8 T hücreleri) ve lenfosit hücre yüzey antijenleri tanımlanmıştır. Monoklonal antikorlar füzyonla türetilen hibrid hücrelerin ve immünize fareden dalak hücresinin klonlanmasının ve hibridoma oluşturan bir myeloma hücresinin ürünleridir. Myeloma dalağın antikor üreten B hücrelerinin ölümsüzlüğünü sağlar. *Her bir hibridoma klonu, sadece tekbir epitopu tanıyan bir monoklonal antikor üreten, bir antikor molekülü için bir fabrikadır.* Monoklonal antikorlar ayrıca genetik mühendisliği tarafından hazırlanıp manuple edilebilir ve tedavide kullanmak için humanize edilebilir.

Monoklonal antikorların avantajları (1) özgüllükleri bir antijen üzerindeki bir epitopa bağlanmasını sağlar (2) endüstriyel doku kültür preparatlarında hazırlanabilirler. Monoklonal antikorların önemli bir dezavantajı genelde çok özgül olmalarıdır, bir boyanın bir viral antijen üzerinde bir epitopa özgül olan bir monoklonal antikor, aynı virüsün farklı boyamalarında tespit edilemeyebilir.

Tespit Yöntemleri

Antijen-antikor kompleksleri presipitasyon teknikleri veya radyoaktif, floresan veya enzim probla işaretli antikorlar ile direkt olarak ya da kompleman fiksasyon (birleşmesi) gibi antikor ilişkili reaksiyonların ölçümleri ile indirekt olarak tespit edilebilir.

Presipitasyon ve İmmündifüzyon Teknikleri

Özgül antijen-antikor bileşikleri ve çapraz-reaktivite immünpresipitasyon teknikleri ile ayırt edilebilir. **Eşitlik zonu** diye adlandırılan antikor ve antijen için belirli konsantrasyonlar içinde antikor bir solüsyon içinde beklemek için çok büyük olan ve bu nedenle çöken kompleks içinde antijenle çapraz bağlanır. Bu teknik antikor moleküllerinin multivalan yapılarına dayanır (örnek: immünglobulin (Ig) G'nin iki antijen bağlayan bölgesi vardır). Antijen-antikor kompleksleri eşitlik konsantrasyonlarının altındaki ve üstündeki antijen-antikor konsantrasyon oranlarında çözülebilir.

Çeşitli immünodifüzyon teknikleri bir antijenin tanımlanması ya da antikor varlığının tanımlanmasında eşitlik konseptinden faydalanırlar. **Tek ışınsal (radial) immünodifüzyon,** bir antijenin tespit ve ölçümünde kullanılabilir. Bu teknikte, antijen bir kuyucuğa konur ve antikor içeren agar içine difüze olmasına izin

Tablo 17–1. Seçilmiş İmmunolojik Teknikler

Teknik	Amaç	Klinik Örnekler
Oucterlony çift yönlü immunodifüsyon	Antijen ve antikor tespiti ve karşılaştırılması	Fungal antijen ve antikor
İmmunofloresan	Antijen tespiti ve lokalizasyonu	Biyopsideki viral antijen (örnek: rabies herpes simplex virüs
Enzyme İmmunoassay (EIA)	İmmunofloresanla aynı	İmmunofloresanla aynı
İmmunofloresan flow sitometre	Antijen pozitif hücrelerin popülasyon analizi	İmmunofenotipleme
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Antijen ve antikor ölçümü	Viral antijen (rotavirüs); viral antikor (anti-HIV)
Western blot	Antijen spesifik antikorun tespiti	Anti-HIV seropozitifliğinin doğrulanması
Radioimmunoassay (RIA)	ELISA ile aynı	ELISA için aynı
Kompleman fiksasyon	Spesifik antikor titresi ölçümü	Fungal, viral antikor
Hemaglütinasyon inhibisyon	Antiviral antikor titresi; virüsün serotipi	Mevcut influenza serokonversiyonu, influenzanın tanımı
Lateks aglütinasyon	Antijen ve antikor tespit ve ölçümü	Romatoid faktör; fungal antijenler; streptokokal antijenler

HIV, Human Immunodeficieny virus.

verilir. Yüksek antijen konsantrasyonlarında agar içindeki antikorla eşitleninceye kadar difüze olur ve kuyucuğun etrafında halka şeklinde çöker.

Ouchterlony çift yönlü immünodifüzyon tekniği (Şekil17-1) farklı antijenler arasındaki ilişkileri saptamak için kullanılır. Bu teknikte, antijen ve antikor solüsyonları agarda kesilerek ayrılmış kuyucuklara konur, antijen ve antikorun her bir madde için konsantrasyon gradienti oluşturacak şekilde birbiri içine difüzyonuna izin verilir. Antijen ve antikorun oranları eşit olmaya başladığı zaman çökelti (presipitat) hatları görülür. Çökelti hatları modeline dayalı bu teknik, ayrıca örneklerin özdeş olup olmadıkları, tüm epitoplar olmasa da bazılarını paylaşıp paylaşmadıkları (parsiyel tanıma) veya farklı olup olmadıklarını da tespit edebilir. Bu teknik fungal antijenlere karşı antikorları tespit etmekte kullanılır (örnek: *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp. *ve* Coccidioidomycoses).

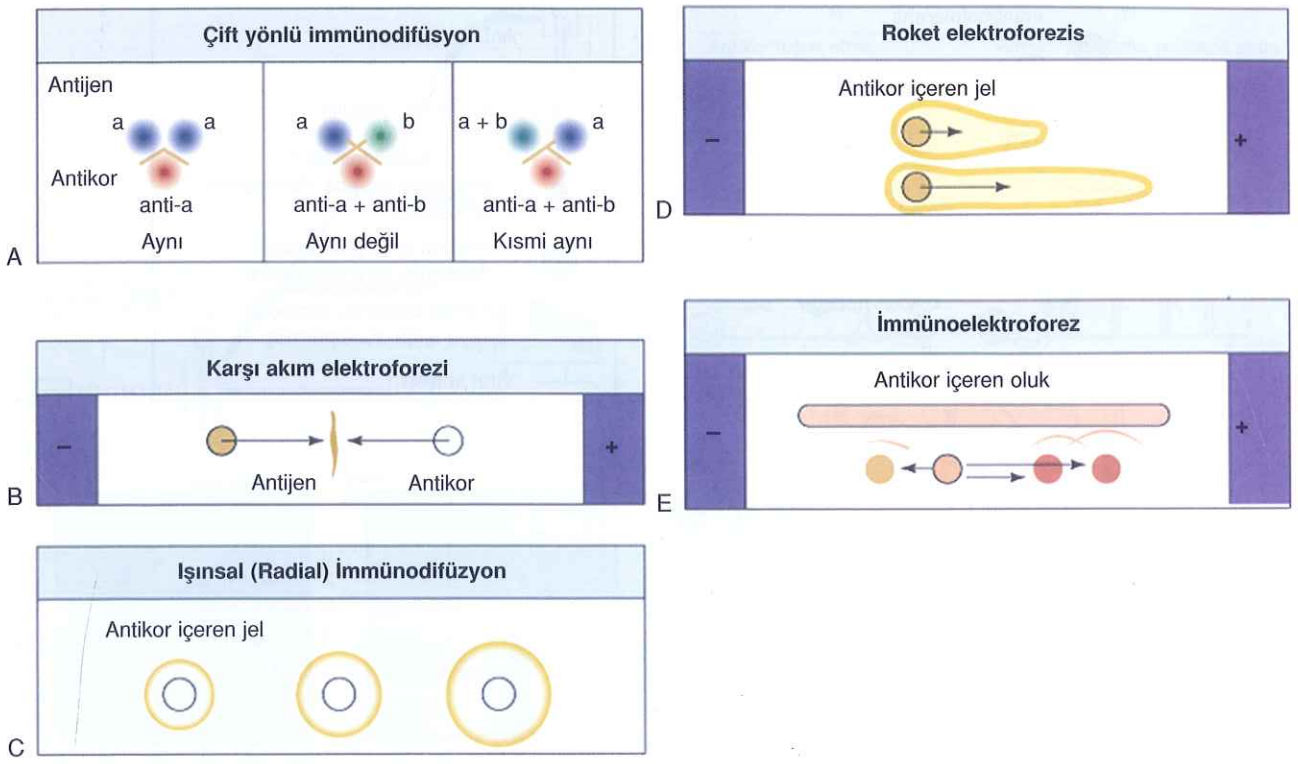
Diğer immünodifüzyon tekniklerinde, antijen, agarda elektroforezle ayrıştırılıp sonra antikorla reaksiyona sokulabilir (immünoelektroforez); elektroforez sayesinde antikor içeren agar içine itilebilir (roket elektroforez); veya antijen ve antikor ayrı ayrı kuyucuklara konup elektroforetik olarak birbirlerine hareketlerine izin verilebilir (karşı akım immünoelektroforez).

Hücre İlişkili Antijen İçin İmmün Yöntemler (İmmünohistoloji)

Hücre yüzeyindeki veya içindeki antijenler immünfloresan veya enzim immün yöntemler (EIA) ile tespit edilebilir. **Direkt immünofloresan** yönteminde floresan bir molekül antikora kovalent bağlanır (örnek: fluorescein-isothiocyanate işaretli tavşan antiviral antikoru). **İndirekt immünofloresan** yönteminde, primer antikor için özgül ikinci bir floresan antikor (örnek: fluorescein-isothiocyanate işaretli keçi anti-tavşan antikoru) primer antiviral antikoru belirlemek ve antijeni lokalize etmek için kullanılır (Şekil 17-2 ve 17-3). EIA yönteminde horseradish (yaban turpu) peroksidaz veya alkalenfosfataz gibi bir enzim antikora bağlanır ve antijeni işaretlemek için substratı bir kromofora çevirir. Alternatif olarak bir **biotin** (vitamin) molekülü eklenmesiyle modifiye edilen bir antikor avidin veya streptavidin moleküllerinin çok yüksek afinite ile bağlanmayla lokalize edilebilir. Bu teknikler doku biopsi örnekleri, kan hücreleri ve doku kültür hücrelerini analiz etmek için yararlıdır.

Flow (akım) sitometre süspansiyon içindeki hücrelerin immunofloresan analizi ve özellikle de lenfositlerin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için (immünofenotipleme) kullanılabilir. Hücreye bağlanmış floresan antikoru uyarmak ve ışık dağılım ölçümleri yardımıyla hücre büyüklüğünü tespit etmek için flow sitometre içinde bir laser kullanılır. Hücreler laserden saniyede 5000'den fazla oranda akar ve analiz elektronik olarak yapılır. **Fluorescence-activated cell sorter (FACS),** hücreleri doku kültür büyümesi için büyüklük ve immunofloresan özelliğine göre spesifik subpopülasyonlara ayırabilen bir flow sitometredir.

Flow sitometriden elde edilen veri genelde floresan yoğunluğu X-ekseninde ve hücre sayısı Y-ekseninde olacak şekilde bir histogram formunda ya da her bir hücre için birden çok



Şekil 17–1. İmmünopresipitasyon ile antijen ve antikor analizi. Proteinlerin çökmesi multivalan antikorların antijenlerle büyük kompleksler oluşturduğu eşiklik noktası oluşur. **A,** Ouchterlany çift yönlü immünodifüzyon. Antijen ve antikorlar kuyucuklardan difüze olur, karşılaşır ve çökelti çizgisi oluşturur. Aynı antijenler yakın kuyucuklara konursa, aradaki antijen konsantrasyonu iki kattır ve bu alanda çökelti oluşmaz. Farklı antijenler kullanılırsa iki farklı çözelti çizgisi oluşur. Eğer bir örnekte antijenler ortak ancak benzer değilse o zaman tüm antijen için tek bir çıkıntı oluşur. **B,** Karşı akım elekroforezi. Bu teknik Ouchterlany metoduna benzer, ancak antijen hareketi elektroforezle uyarılır. **C,** Işınsal (Radial) immünodifüzyon. Bu teknik antikor içeren bir jel içeren bir jel içine antijen difüzyonunu içerir. Çökelti halkası bir immün reaksiyonu işaret eder ve halkanın alanı antijen konsantrasyonun göstergesidir. **D,** Roket elektroforezis. Antijenler antikor içeren jel agar içinde elektroforezle ayrılırlar. Roketin uzunluğu antijen konsantrasyonunu gösterir. E, immüno elektroforez. Antijen bir kuyucuğa konur ve elektroforezle ayrılır. Ardından oluğun içine antikor konur ve antijen ve antikor birbirine doğru difüze olduğunda çökelti çizgisi oluşur.

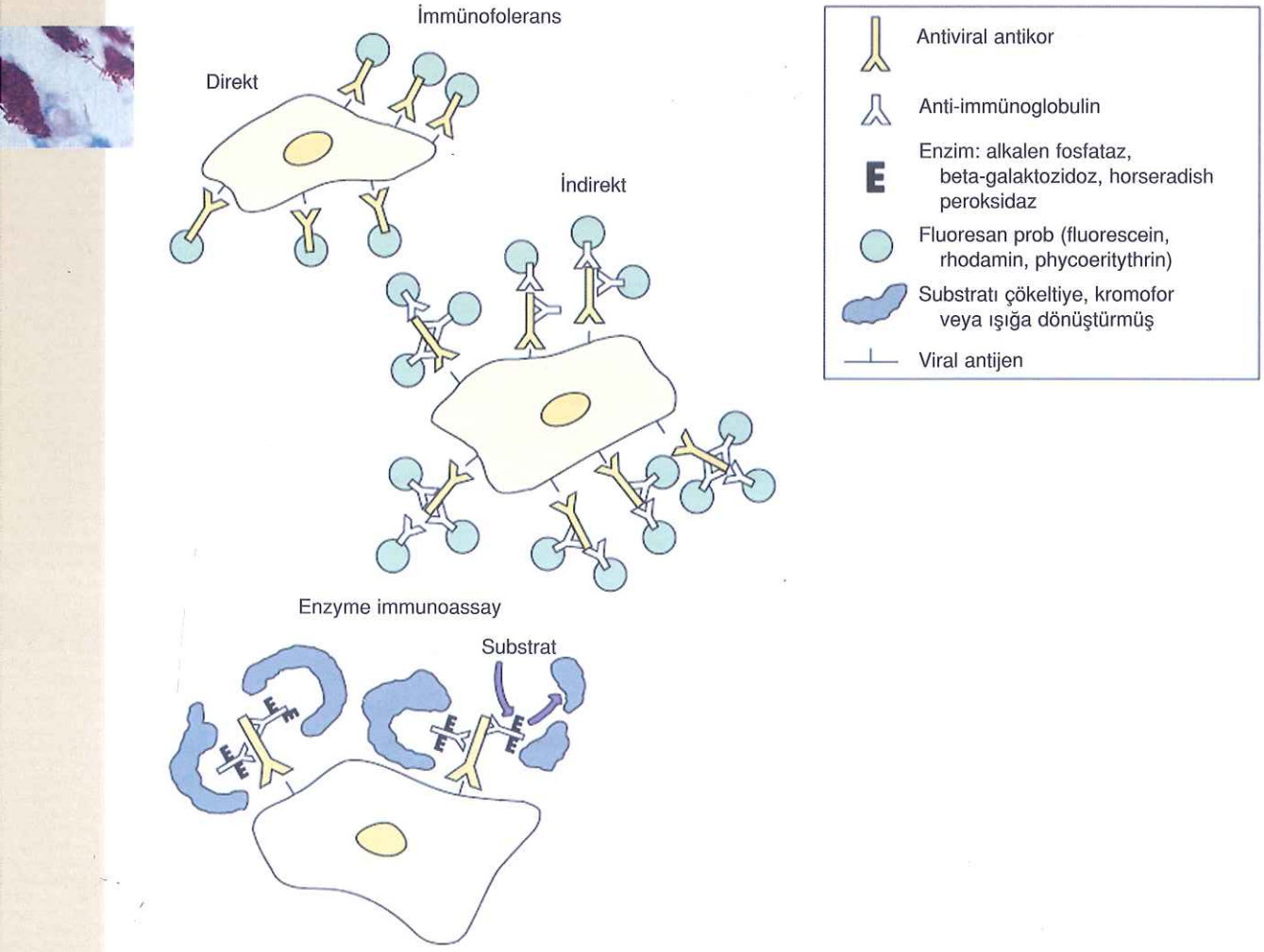
parametrenin karşılaştırıldığı bir dot plot (nokta haritası) şeklinde sunulur. Flow sitometre beyaz kan hücrelerinin diferansiyel analizini yapabilir CD4 ve CD8 hücre popülasyonlarını anında karşılaştırabilir (Şekil 17-4). Flow sitometre ayrıca deoksiribonükleik asitin (DNA) floresan işaretlenmesi ve diğer floresan işlemler sonrası hücre büyümesini analiz etmede de yararlıdır.

Antikor ve Çözülebilen Antijen İçin İmmün Yöntemler

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), spesifik (özgül) antikoru hasta serumundaki diğer antikorlardan ayırmak ve yakalamak için bir plastik yüzey, boncuk veya filtre üzerinde immobilize (tespit) edilmiş bir antijeni kullanır (Şekil 17-5). Enzime kovalent bağlı (örnek: horseradish peroksidaz, alkalen fosfataz, β-galaktosidaz) bir anti-human antikor ardında bağlanmış hasta antikorunu tespit eder. Uygun substratın enzim konversiyonuna cevap olarak üretilen ışık yoğunluğuna göre spektrofotometrik olarak ölçüm yapılır. O andaki spesifik antikor konsantrasyonu standart insan antikor solüsyonlarının reaktivitesinin karşılaştırılması ile değerlendirilebilir. Birçok ELISA tipleri antikor veya antijeni yakalama veya tespit etmelerine göre farklılık gösterir.

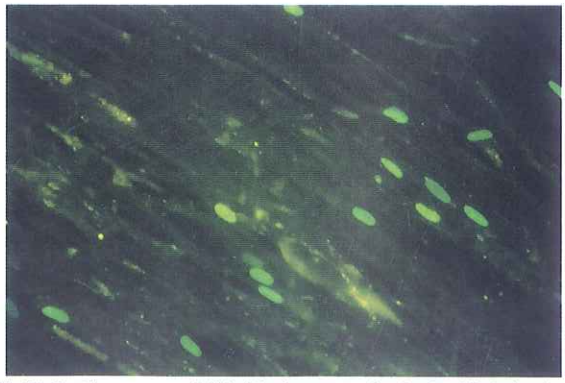
ELISA yöntemleri ayrıca hasta örneklerindeki çözülebilen antijenlerin ölçümü içinde kullanılabilir. Bu yöntemlerde, çözülebilen antijen bir immobilize (tespit edilmiş) antikor tarafından yakalanır ve konsantre edilir, ardından enzimle işaretli başka bir antikorla tespit edilir. Sıklıkla kullanılan ELISA yöntemlerine bir örnek human koryonik gonadotropin için evde yapılan gebelik testidir.

Western blot analizi ELISA'nın bir varyasyonudur. Bu teknikte, moleküler ağırlıklarına veya yüklerine göre



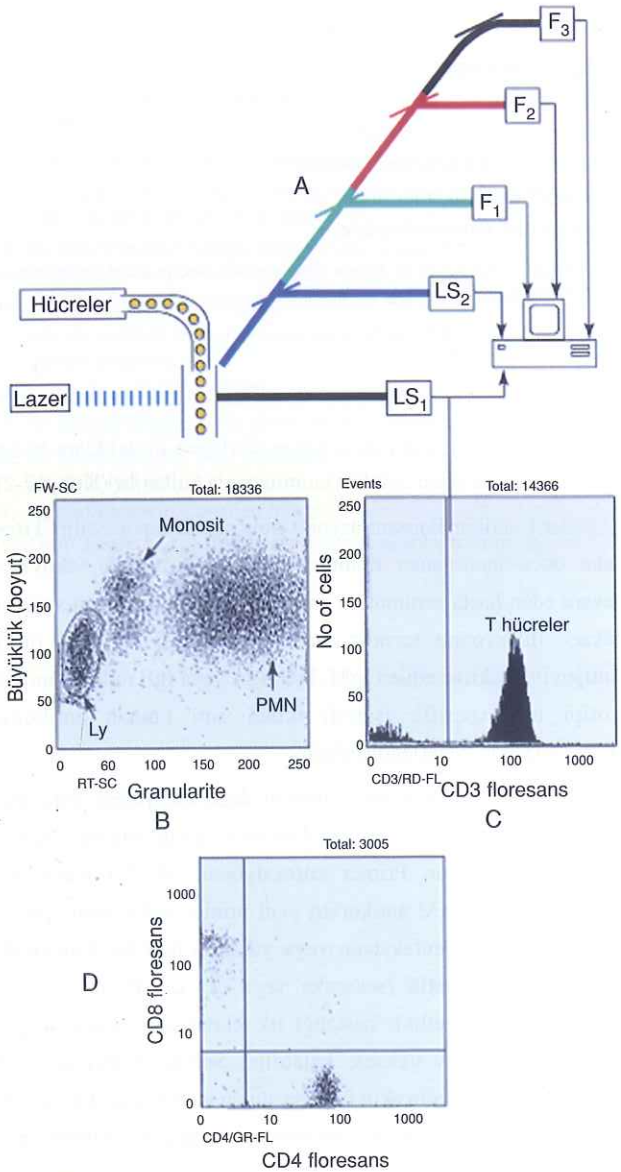
Şekil 17–2. Hücrede antijen lokalizasyonu için immünofloresans ve enzim immün yöntemleri. Antijen, floresan veya enzim probu ile kovalent modifiye edilen antiviral antikorla direkt veya antiviral antikoru ve kimyasal olarak modifiye edilen anti-immünglobulin kullanılarak indirekt yöntemle tespit edilebilir. Enzim substratı çökeltiye, kromofora veya ışığa çevirir.

elektroforezle ayrılan viral proteinler bir filtre kağıdı (örnek: nitroselülöz, naylon) üzerine transfer edilir (blotted). Hasta serumuna uygulandığında immobilize proteinler virüs-spesifik antikoru yakalar ve enzim-konjuge anti human antikorla görülür hale gelir. Bu teknik hasta serumu tarafından tanınan proteinleri gösterir. Western blot analizi human immunodeficiency virus (HIV) ile enfekte olduğu düşünülen hastaların ELISA sonuçlarını doğrulamak için kullanılır (Şekil 17-6, Şekil 49-7).

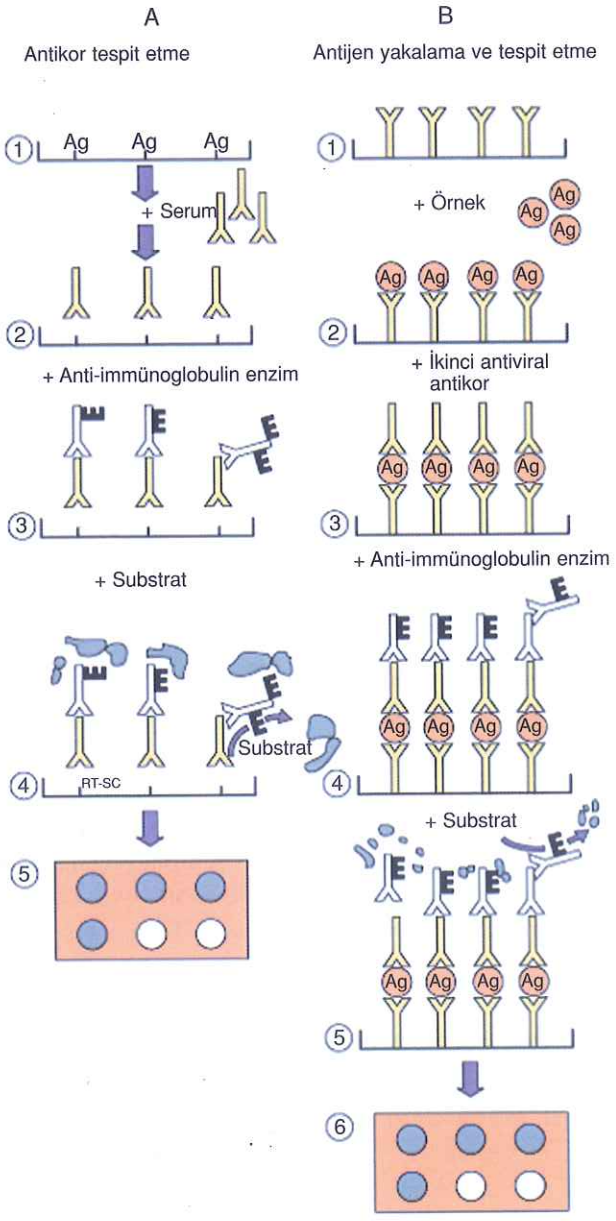


Şekil 17–3. Herpes ensefalitli bir hastanın beyin kesitlerinde herpes simplex virus (HSV) ile enfekte sinir hücrelerinin immünofloresans lokalizasyonu. *(Emond RT, Rowland HAK: A Color Atlas of Infectious Diseases, 2nd ed. London, Walfe, 1987'den alınmıştır.)*

Radioimmunassay yöntemi, antijen-antikor komplekslerinin ölçümü için radyoaktif işaretli (örnek: İyot-125 ile) antikor veya antijen kullanır. RIA yöntemi ELISA yöntemi için tanımlandığı gibi bir yakalama yöntemi veya bir yarışma yöntemi olarak uygulanabilir. Yarışma yönteminde, hasta serumundaki antikor laboratuvarda hazırlanmış radyoaktif işaretli antikor ile yarışıp onun antijen-antikor kompleksindeki yerini alabilme becerisine göre ölçülür. Antijen-antikor kompleksleri çökmüş ve serbest antikordan ayrılmıştır ve radyoaktivite her iki yapı içinde ölçülür. Hastanın antikor miktarı bundan sonra yarışan antikorların bilinen miktarının yardımıyla hazırlanan standart eğriden hesaplanır. Radioallergosorbent yöntemi, allerjen spesifik cevabın tespit edilmesi için radyoaktif işaretli anti-IgE'nin kullanıldığı bir RIA yakalama yöntemi varyasyonudur.



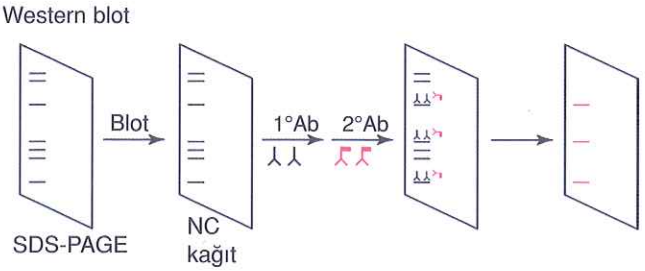
Şekil 17–4. Flow (Akım) Sitometre. **A,** Bir flow (akım) sitometre hücreler lazerden saniyede 5000'den fazla oranda aktığında hücre parametrelerini ölçer. Hücre boyutu (büyüklüğü) ve yoğunluğu ışık dağılımı ile (LS) değerlendirilen ve antijen ekspresyonu farklı floresan problarla işaretlenmiş antikorlar kullanılarak immünofloresanla değerlendirilir. **B'den D'ye** kadar olan şekiller normal bir hastanın T hücre analizidir. **B,** Işık dağılım analizi lenfositleri (Ly), monositleri (Mo) ve polimorfonükleer (nötrofil) lökositleri (PMN) tanımlamak için kullanılır. **C,** Lenfositler T hücrelerini tanımlamak için CD3 ekspresyonu ile analiz edilir. **D,** CD4 ve CD8 hücreler tanımlanmış. Her bir noktada bir T hücreyi gösterir. *(Dr Tom Alexander, Akron, Ohio tarafından sağlanmıştır.)*



Şekil 17–5. Antikor veya antijen ölçümü için enzim immün yöntemler. **A,** Antikor tespiti. *1,* Viral antijen, enfekte hücrelerden, virionlardan veya genetik mühendislikle elde edilmiş, yüzeye yapışmış. *2,* Hasta serumu eklenmiş ve antijene yapışmasına izin verilmiş. Bağlanmayan antikor yıkamayla uzaklaşır. *3,* Enzim konjuge antihuman antikor eklenir, bağlanmayan yıkamayla uzaklaşır. *4,* Substrat eklenir ve *5,* kromofor çökelti veya ışığa dönüşür. **B,** Antijen yakalama ve tespit etme. *1,* Bir yüzeye yapışmış antiviral antikor, *2,* Antijen içeren bir örnek eklenmiş, bağlanmayan antijen yıkamayla uzaklaşır. *3,* İkinci bir antiviral antikor yakalanmış antijeni tespit etmek için eklenmiş. *4,* Enzim konjuge anti-antikor eklenmiş, yıkanmış ve substrat eklenmiş. *5-6,* substrat kromofor, çökelti veya ışığa dönüşür.

Kompleman fiksasyon (birleşmesi) testi, standart ancak teknik olarak zor bir serolojik testtir (Kutu 17-1). Bu testte, hastanın serum örneği laboratuvarda türetilen antijen ve ekstra kompleman ile etkileştirilir. Antijen-antikor kompleksi komplemanı bağlar, aktive eder ve fikse eder. Artan (kalan) kompleman ardından antikorla kaplı eritrositlerin parçalanmasında tetkik edilir. Bu şekilde ölçülen antikorlar, genelde hastalıklarda diğer tekniklerle ölçülen antikorlara göre biraz daha geç gelişir.

Antikor inhibisyon yöntemleri bir antikorun enfeksiyondan koruma özgüllüğünü **(nötralizasyon)** veya enfeksiyöz ajanın, genelde virüs, yapısını tanımlayacak diğer aktivitelerini



Şekil 17–6. Western blot analizi. Proteinler sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezle (SDS-PAGE) ayrılır, nitroselülöz kağıt üzerinde elektroblotlama yapar ve antijen spesifik veya hasta anti-serumu ile (1° Ab) inkübe edilir, sonra enzim bonjug anti-human serum (2° Ab) inkübe edilir. Substratın enzim değişimi antijeni tanımlar.

(hemaglütinasyon inhibisyon) veya virüsün spesifik yapısına antikor cevabını ölçmek için kullanılırlar. Örneğin, hemaglütinasyon inhibisyon İnfluenza A'nın farklı yapılarını göstermek için kullanılır. Bu testler Bölüm 49'da tartışılacaktır.

Lateks aglütinasyon antikor veya çözünebilen antijen tespitinde hızlı ve teknik olarak kolay bir yöntemdir. Virüs spesifik antikor viral antijenle kaplı lateks partiküllerinin kümeleşmesine neden olur. Tersine, antikor kaplı lateks partikülleri çözünebilen viral antijen tespitinde kullanılır. Pasif hemaglütinasyon da lateks partikülleri yerine indikatör olarak antijen-modifiye eritrositler kullanılır.

Seroloji

Humoral immün cevap bir hastanın enfeksiyon öyküsünü oluşturur. Seroloji enfeksiyöz ajanı tanımada, enfeksiyonun seyrini değerlendirmede veya enfeksiyonun primer mi yoksa reenfeksiyon mu olduğu ve akut mu kronik mi olduğu gibi yapısını değerlendirmede kullanılabilir. Antikor tipi ve titresi ve antijenik hedeflerin özellikleri enfeksiyon hakkında serolojik verileri oluşturur. Serolojik test yöntemleri, laboratuvarda üretilmesi ve izole edilmesi güç olan veya yavaş ilerleyen hastalıklara neden olan virüsleri ve diğer ajanları tanımlamada kullanılır (Kutu 17-2).

Kutu 17–1. Serolojik Yöntemler

Kompleman birleşmesi
Hemaglütmasyon inhibisyon*
Nötralizasyon*
İmmünofloresans (direkt ve indirekt)
Lateks aglütmasyon
In situ enzyme immünoassay (EIA)
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
Radio immunoassay (RIA)

** Antikor tespiti veya virüs serotipleme için.*

Kutu 17–2. Seroloji İle Tanımlanan Virüsler*

Epstein - Barr virüs
Rubella virüs
Hepatit A, B, C, D ve E virüs
Human immunodeficiency virüsleri
Human T-cell leukemia virüs
Arbovirüsler (enfesalit virüsleri

** Serolojik testler ayrıca bir kişinin diğer virüsler dikkate alındığında immün durumunu değerlendirmede kullanılır.*

Rölatif antikor konsantrasyonu titre olarak rapor edilir. **Titre**, daha önce tanımlanan immün yöntemlerin birinde, aktivitesi devam eden hasta serumunun en düşük konsantrasyonun veya en yüksek dilüsyonun tersidir (örnek:1:64 dilüsyon = 64 titre). Antijen ile reaktive edilen IgM, IgG, IgA veya IgE miktarı antikor izotipi için spesifik işaretli ikinci anti human antikorun kullanılmasıyla değerlendirilebilir.

Seroloji bir enfeksiyonun sürecini değerlendirmede kullanılır. **Serokonversiyon** primer enfeksiyona cevap olarak antikor üretildiğinde oluşur. Primer enfeksiyonun ilk 2-3 haftasında bulunan spesifik IgM antikorları yeni primer enfeksiyon için iyi bir göstergedir. Reenfeksiyon veya yaşamın ileri bir döneminde rekürrens **anamnestik** (sekonder veya ek) cevaba neden olur. Antikor titreleri özellikle hastalığı sık tekrarlayan (örnek: herpes virüsü) hastalarda yüksek kalabilir. Serokonversiyon veya reenfeksiyon hastalığın akut fazında alınan ve iyileşme döneminde en az 2-3 hafta sonra alınan serumlar arasında antikor titrelerinde en az 4 kat artış bulunmasıyla gösterilebilir. Antikorların 512 ve 1023 ünite/birimleri örnekler arasında iki kat seri dilüsyonu ayırt edemeyecektir, her ikisi de 1024 kat dilüsyonda reaksiyon vermeyip 512 kat dilüsyonda reaksiyon verecektir ve her iki sonuç titresi 512 olarak belirlenecektir. Diğer yandan 1020 ve 1030 ünite/birimleri belirgin olarak farklı değildir. Ancak sırasıyla titreleri 512 ve 1024 olarak raporlanacaktır.

Seroloji ayrıca spesifik antijenlere karşı antikor varlığına bağlı olarak yavaş veya kronik enfeksiyon evresini (örnek: Hepatit B veya EBV nedeni ile oluşan enfeksiyöz mononükleoz) belirlemede kullanılır. İlk araştırılacak antikorlar immün sisteme en uygun antijenlere karşı olanlardır (örnek: enfekte hücre yüzeyinde, virionda, sekrete edilmiş) Enfeksiyonda daha sonra hücreler enfeksiyöz virüsle veya hücresel immün cevapla parçalandığında intraselüler proteinlere ve enzimlere karşı olan antikorlar araştırılır.

Sorular

Aşağıdaki durumların her biri için uygun olan tanısal işlem (süreç) veya işlemleri (süreçleri) (moleküler veya immünolojik) tanımlayın:

1. HIV proteinlerinin belli moleküler ağırlığının belirlenmesi
2. Bir Papanicolaou (Pap) smearde human papilloma virüs 16 (replike olmayan bir virüs) tespiti
3. Bir Pap smearde herpes simplex virüs (replike olan bir virüs) tespiti
4. Hasta serumunda *Histoplasma* fungal antijenler varlığı
5. HIV ile enfekte hastanın kanında CD4 ve CD8 T hücre konsantrasyonu
6. Antikor varlığı ve anti-HIV antikor titresi
7. İki herpes simplex virüs (DNA virüs) arasındaki genetik farklar
8. İki parainfluenza virüs (ribonükleik asit [RNA] virüs) arasındaki genetik farklar
9. Gaitada rotavirüs antijen miktarı
10. Grup A streptokok tespiti ve diğer streptokoklardan ayrımı

Kaynakça

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed. St Louis, Mosby, 2007.

Murray PR: ASM Pocket Guide to Clinical Microbiology, 3rd ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2004.

Murray PR et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

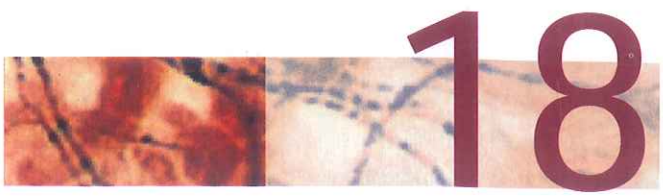
Rosenthal KS, Wilkinson MS: Flow cytometry and immunospeak. Infec Dis 15(3):183-191, 2007.

Specter S, Hodinka RL, Young SA: Clinical Virology Manual, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2000.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

KISIM V

Bakteriyoloji



18

Bakteriyel Patogenezin Mekanizmaları

Çeviren: Cumhur Özkuyumcu

İnsan vücudu, bir bakterinin üremesi için gerekli olan sıcaklık, nem ve besin kaynaklarını içeren ortamı oluşturur. Bakteriler genetik özellikleri sayesinde çevreye girebilme, bulunduğu ortamda kalabilme (aderans veya kolonizasyon), besin maddelerini temin edebilme (degredatif enzimler) ve konağın immün ve immün olmayan koruyucu cevabından kaçabilme (ör. **kapsül**) özelliklerine sahiplerdir. Ancak bakterilerin bu ortamda kalabilmeleri için kullandıkları mekanizmalar ve üremeleri sırasında ortaya çıkan ürünler (asitler, gazlar) konak için zarar teşkil etmektedir. Bu genetik özelliklerin pek çoğu **virülans faktörleridir** ve bakterilerin hastalık oluşturma kabiliyetlerini arttırır. Çoğu bakteri doğrudan dokuları hasara uğratarak hastalık oluştururken, bazıları toksin yoluyla hastalık oluştururlar. Bu toksinler kana karışarak yayılır ve sistemlerde hastalık oluşumuna neden olurlar (Kutu 18–1). Bakterilerin yüzey yapıları, konak cevabı (akut faz: interlökin–1 [IL–1], interlökin–6 [IL–6], tümör nekrozis faktör [TNF]) için güçlü bir uyarandır. Bu konak cevabı koruyucu olmakla beraber çoğunlukla önemli hastalık semptomlarının (sepsis) oluşmasından sorumludur. Hastalığın oluşması, bakterinin neden olduğu hasar ile enfeksiyona karşı oluşan doğal ve özgül immün cevabın kombinasyonu sonucudur (Kutu 18–2).

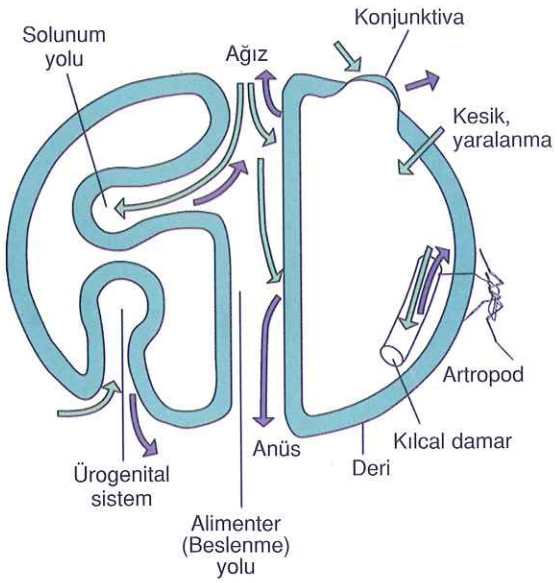
Bütün bakteriler veya bakteriyel enfeksiyonların tümü hastalığa neden olmaz; ancak bazıları daima hastalığa neden olur. İnsan vücudu birçok mikrop ile kolonizedir (**normal flora**) ve bu mikropların pek çoğu konak için önemli fonksiyonlara sahiptir. Normal florayı oluşturan bakteriler, besinlerin sindirilmesinde, vitaminlerin üretiminde (vitamin K gibi) ve konağın patojen mikroplar tarafından kolonizasyonunun önlenmesinde görev alır. Endojen olan bu bakteriler normal koşullarda teknik olarak vücudun dışı olarak tanımlanabilen gastrointestinal (GI) sistem, ağız, deri ve üst solunum yolunda bulunurlar (Şekil 18–1). Normal flora bakterileri steril vücut bölgelerine girdiklerinde hastalık oluşturabilirler. **Virülan bakteriler** konakta üremelerini destekleyen mekanizmalara sahiplerdir. **Fırsatçı bakteriler** konakta meydana gelen immünsüpresyon koşulunu üremek ve daha ciddi hastalık oluşturmak amacıyla kullanırlar. Örneğin, *Pseudomonas aeruginosa* yanık hastalarında, kistik fibrozis hastalarında enfeksiyonlara neden olur. AIDS hastaları ise mikobakteriler gibi hücre içi üreyebilen bakteriler ile gelişen enfeksiyonlara oldukça duyarlıdır.

Hastalık doku veya organ fonksiyonunun hasarı veya kaybı ya da konak enflamatuar cevabın oluşması sonucu meydana gelir. Bir **hastalıktaki belirti ve semptomları**, etkilenen doku fonksiyonun saptanması belirler. **Sistemik cevap**, toksinler ile ve enfeksiyona cevap olarak üretilen sitokinler sonucu oluşur. Hastalığın ciddiyeti, etkilenen organa ve enfeksiyona bağlı oluşan hasarın büyüklüğüne göre değişir. Santral sinir sistemi enfeksiyonları daima ciddi enfeksiyonlardır. Bunun yanı sıra **bakteri türü** ve **inokülum miktarı** da hastalığın oluşup oluşmayacağının belirlenmesinde önemli faktörlerdir. Ancak hastalık oluşumu için gereken inokülum miktarı bakteri türleri arasında değişkenlik göstermektedir (Örneğin, şigelloz oluşumu için 200'den az *Shigella* yeterli olurken, GI sistem enfeksiyonunun oluşabilmesi için 10^8 *Vibrio cholerae* veya *Campylobacter* bakterisinin varlığı gereklidir.). Hastalık oluşumunda konak faktörleri de rol oynayabilmektedir. Örneğin sağlıklı bir konakta gastroenterit oluşturabilmek için bir milyon veya daha fazla *Salmonella* bakterisine ihtiyaç varken gastrik pH'sı nötral olan bireylerde birkaç bin organizmanın varlığı gastroenterit oluşumu için yeterlidir. Konjenital bozukluklar, immün sistemin baskılanmış olması (Bölüm 14'e bakınız) ve altta yatan hastalık varlığı gibi faktörler bireyi enfeksiyonlara duyarlı hale getiren diğer etkenler arasında sayılabilir. Vücutta bulunan bakterinin vücutta kalış süresinin uzaması, sayıca çoğalması, yayılabilme kabiliyeti doku hasarı ve hastalık oluşturma potansiyelini arttırır.

Çoğu virülans faktörü yapı olarak oldukça komplikedir ya da özel koşullar altında aktivite gösterir. Bu yapıların içerikleri genellikle **patojenite adalarında** kodlanır. Patojenite adaları, birçok virülans faktörünü kodlayan gen setlerinden oluşmuş büyük kromozomal bölgelerdir. Genellikle virülans, patojenite adasında bulunan birçok genin koordineli ekspresyonu sonucunda meydana

Kutu 18–1. Bakteri Virülans Mekanizmaları

Aderans
İnvazyon
Üreme esnasında oluşan yan ürünler (gaz, asit)
Toksinler
Degradatif enzimler
Sitotoksik proteinler
Endotoksin
Süperantijen
Fazla enflamasyonun indüksiyonu
Fagositik ve immün temizlemeden kaçış
Kapsül
Antibiyotiklere direnç
Hücre içi üreme



Şekil 18–1. Mikrobiyal enfeksiyonların meydana geldiği vücut bölgeleri. Yeşil oklar enfeksiyonu; mor oklar yayılımı göstermektedir. *(Mims C, et al: Microbiology. London, Mosby-Wolfe, 1993'den uyarlanmıştır.)*

gelir. Bu genlerin ekspresyonu tek bir uyarım sonucu meydana gelebilir (sindirim sisteminin ısısı, lizozomun pH'sı gibi). Patojenite adaları kromozom veya plazmid içinde yer alan transpozonlar üzerinde yer alır ve kromozomun farklı bölgelerine ya da diğer bakterilere bir bütün şeklinde taşınabilir. Örneğin, makrofajlarda bulunan fagositik vakuolün asidik pH'sı *Salmonella*'da bulunan SPI–2 patojenite adasında yer alan 25 farklı proteini kodlayan genlerin ekspresyonunu aktive eder. Bu proteinler, konak hücreye enjektör benzeri bir sistemle aktarılarak bakterinin sitoplazmada serbest kalmasında rol oynar. Benzer şekilde, biyofilm oluşturabilen *Pseudomonas*'larda, yeterli sayıda bakteri varlığında (Quorum) yeterli miktarda oluşan N-asil homoserin laktonun polisakkarit üretimini arttırmasına bağlı olarak biyofilm oluşumu tetiklenir.

İnsan Vücuduna Giriş

Bir enfeksiyonun meydana gelmesi için gerekli olan ilk basamak bakterinin insan vücuduna girmesi koşuludur (Şekil 18–1; Tablo 18–1). Deri, mukoza, silialı epitelyum, antibakteriyel özellik içeren sekresyonlar (ör; lizozom) gibi doğal savunma mekanizmaları ve bariyerler bakterinin vücut içine girmesini zorlaştırır. Ancak bu bariyerlerin hasara uğraması sonucu (deride meydana gelen bir kesik, barsak sisteminde bir tümör veya ülser varlığı gibi) bu bölgeler bakteriler için giriş kapısı özelliği kazanır. İnvazyon ile bakteri kan yoluyla vücudun değişik bölgelerine ulaşabilir.

Derinin kalın ve nasır benzeri ölü hücrelerden oluşan üst katmanı vücudu enfeksiyonlardan korur. Ancak kazara veya cerrahi sırasında ya da katetere veya diğer cerrahi aletlere bağlı olarak deride meydana gelen bir sıyrık derinin alt katmanlarını bakteri girişine duyarlı hale getirir. Örneğin, derinin normal flora elemanı olan *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus*

Kutu 18–2. Bakteriyel Hastalıkların Oluşumu

1. Hastalık, bakteri tarafından oluşan hasar ve doğal ve enfeksiyona karşı meydana gelen immün cevap sonucu oluşur.
2. Hastalığın belirti ve semptomlarını, etkilenen organın fonksiyonu ve önemi belirler.
3. İnkübasyon dönemi bakteri veya konak cevabının hastalığı başlatacak düzeyde hasar oluşturması veya gerekli fonksiyonların bozulması için geçen süredir.

Tablo 18–1. Bakteri Giriş Kapıları

Yol	Örnek
Sindirim	*Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Yersinia enterocolitica*, enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Vibrio* türleri, *Campylobacter* türleri, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*, *Listeria* türleri, *Brucella* türleri
Solunum	*Mycobacterium* türleri, *Nocardia* türleri, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* türleri, *Bordetella*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Streptococcus* türleri.
Travma	*Clostridium tetani*
İğne batması	*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* türleri
Artropod ısırması	*Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Coxiella*, *Francisella* ve *Borrelia* türleri, *Yersinia pestis*
Cinsel temas	*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*

epidermidis kateter ve damar içi cihazı bulunan kişilerde deriden vücuda girerek önemli bir enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilir.

Ağız, burun, solunum yolu, kulaklar, gözler, ürogenital sistem ve anüs bakterilerin vücuda girebilecekleri diğer vücut kapılarıdır. Deride bulunan bu doğal açıklıklar ve bunlara bağlı boşluklar doğal savunma mekanizmaları ile vücudu bakterilere karşı korur. Solunum sisteminde bulunan mukus ve silialı epitelyum, gözyaşı ve mukusta bulunan lizozim ve diğer antibakteriyel sekresyonlar, gastrointestinal sistemde bulunan safra ve asit bu doğal savunma mekanizmaları arasında yer alır. Ancak pek çok bakteri bu doğal savunma mekanizmalarından etkilenmez. Örneğin, gram negatif bakterilerde bulunan dış membran, bakteriyi aside, safraya ve lizozime daha dirençli hale getirir. Bu nedenle *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri gastrointestinal sistemde kolonize olabilmekte ve vücudun ihtiyacı olan vitamin K üretimi yaparak vücuda yararlı olmaktadır. Bu endojen bakteriler kolonize oldukları kavitede vücuda herhangi bir zarar vermezler. Ancak, bu bakteriler kan ya da periton gibi normalde steril olan vücut bölgelerine normal bariyerde bir bozukluk olduğu zaman geçebilirler. Bu koşula örnek olarak enterik bakteriye bağlı septisemi gelişen bir hastada saptanan kolon tümörü verilebilir.

Kolonizasyon, Adezyon ve İnvazyon

Daha öncede değinildiği gibi gastrointestinal sistem, zararsız hatta potansiyel olarak faydalı bakterilerle kolonizedir. Bazı durumlarda, bakterinin kolonizasyonunu çevresel faktörler belirler. Örneğin, *Legionella* akciğerlerde kolonize olur ve yüksek sıcaklıkları (Ör.35°C) tolere edemediği için yayılım göstermez. Normalde steril olan vücut bölgelerinin bakteriler ile kolonize olması doğal savunma sisteminde bir hasarın bulunduğunu veya yeni bir giriş kapısının varlığını gösterir. Örneğin, kistik fibrozis hastalarında silialı mukoepitel fonksiyon kaybı ve değişen mukozal sekresyonlardan dolayı bu hastaların akciğerleri *S.aureus* ve *P.aeruginosa* ile kolonizedir.

Bakteriler değişik vücut yüzeylerine tutunmak ve kolonize olmak için özgül mekanizmalar kullanabilirler (Tablo 18–2). Eğer bakteri mesane, barsak ve kan damarlarında endotel veya epitelyum hücrelerine tutunabilirse, bu hücrelerden temizlenemez ve bu aderans bakterinin dokularda kolonize olmasını sağlar. Örneğin mesane, mesane duvarına tutunmayan bakterileri elimine edebilir. **Adezinleri** bulunan *Escherichia coli* ve diğer bakteriler, doku yüzeyinde bu adezinleri ile özgül reseptörlere tutunurlar ve bakterinin eliminasyonunu önlerler. Bu adezin proteinlerinin birçoğu **fimbriaların (pili)** ucunda bulunur. Bu proteinler hedef dokuda özgül şekerlere sıkı bir şekilde bağlanabilme kabiliyetindedirler. (Şekere bağlanabilme aktiviteleri nedeniyle bu proteinlere lektinler adı verilmektedir.) Örneğin, piyelonefrite neden olan *E.coli* suşlarının büyük çoğunluğunda P fimbria adı verilen fimbrial adezinler bulunmaktadır. Bu adezin insan eritrositleri ve üroepitel hücrelerinde bulunan P kan grubu antijeninin bir kısmını oluşturan α-D-galaktosil–β-D-galactosid'e (Gal-Gal) bağlanabilme yeteneğine sahiptir. *Neisseria gonorrhoeae*'de bulunan pililerin oldukça önemli virülans faktörü oldukları bilinmektedir. Bu proteinler, epitel hücrelerde bulunan oligosakkarit reseptörlerine bağlanmadan sorumludur. *Yersinia* bakterileri, *Bordetella pertussis* ve *Mycoplasma pneumoniae* fimbria üzerinde yer almayan adezin proteinleri eksprese ederler. *Streptococcus pyogenes*, epitel hücrelere bağlanabilmek için **lipoteikoik asit** ve F proteinlerini (fibronektine bağlanır) kullanır.

Tablo 18–2. Bakteriyel Aderans Mekanizmalarına Örnekler

Mikrop	Adezin	Reseptör
Staphylococcus aureus	LTA	Bilinmiyor
Staphylococcus türleri	Slime	Bilinmiyor
Grup A, *Streptococcus*	LTA-M protein kompleksi	Fibronektin
Streptococcus pneumoniae	Protein	N-asetilhekzoamine-galaktoz
Escherichia coli	Tip 1 fimbria	D-Mannoz
	Kolonizasyon faktör antijen fimbria	GM gangliosid 1
	P fimbria	P kan grubu glikolipid
Neisseria gonorrhoeae	Fimbria	GD1 gangliosid
Treponema pallidum	P_1, P_2, P_3	Fibronektin
Chlamydia trachomatis	Hücre yüzey lektini	N-asetilglukozamin
Mycoplasma pneumoniae	Protein P1	Sialik asit
Vibrio cholerae	Tip 4 pili	Fukoz ve mannoz

LTA, Lipoteikoik asit.

Bakteriler kolonizasyonu arttırmak amacıyla bazı özgül adaptasyon mekanizmalarına sahip olabilirler. Özellikle cerrahi müdahale sonrası suni kapaklar üzerinde veya kateterde oluşabilen **biyofilm** yapısı bu adaptasyona örnek olarak verilebilir. Biyofilmi oluşturan bakteriler, birbirlerine ve bağlandıkları yüzeye yapışkan bir polisakkarit ile bağlanırlar. *Pseudomonas aeruginosa* gibi bazı bakteriler ortamda biyofilm oluşturacak sayıda bakteri bulunduğunu algılayabilirler (quorum sensing) ve bir bakteri topluluğu meydana getirirler. Dental plaklar da biyofilme bir örnektir. Biyofilm matriksi, bakteriyi konak savunma sisteminden ve antibiyotiklerden korur.

Bakterilerde sağlıklı deriyi geçebilecek mekanizmalar bulunmamasına rağmen, bakteriler mukozal membranlardan ve

diğer doku bariyerlerinden geçerek normalde steril olan vücut bölgelerine ve daha duyarlı dokulara ulaşabilirler. Bu invaziv bakteriler ya bariyerleri bozarlar ya da bariyer hücrelerine penetre olurlar. Enterik bakteriler arasında yer alan *Shigella, Salmonella* ve *Yersinia* bakterileri fimbriaları ile kolonda bulunan M (microfold) hücrelerine tutunurlar. Daha sonra M hücrelerinin hücre membranının bakteriyi çevreleyerek içine almasını sağlayacak olan proteinlerini hücre içine enjekte ederler. Bu bakterilerde bulunan tip III sekresyon sistemi, konak hücre membranında kanal açarak madde aktarımını sağlar. Konak hücreye aktarılan proteinler bakterinin konak hücre içine alınmasını ve invazyonunu kolaylaştırabildiği gibi, konak hücre içindeki bakterinin canlılığını ve replikasyonunu arttırır veya konak hücrenin apoptozisini destekler. Enteropatojenik *E.coli* konak hücreye sekrete ettiği proteinler sayesinde içinde taşınabildiği bir sistem yaratır (animasyon için www.hhmi.org/biointeractive/ adresini ziyaret ediniz). *Salmonella* tip III sekresyon sistemini makrofajlar içinde yaşayabileceği vakuol içerisine girmek amacıyla kullanır. *Shigella* tip III sekresyon sistemini kullanarak hücre içine girer. Hücre içinde *Shigella* tarafından aktive olan aktin polimerizasyonu ile bakteri komşu hücreye geçer. *Listeria monocytogenes*, hücre içinde aktin polimerizasyonu ile hücre membranında bir yükseltiye neden olarak, bakterinin komşu hücreye geçişini sağlar.

Bakterinin Patojenik Eylemleri

Doku Hasarı

Bakteri üremesi sırasında fermentasyon sonucu oluşan asitler, gazlar ve diğer maddeler dokular için toksik özelliktedir. Bunun yanı sıra birçok bakteride bulunan degredatif enzimler dokuların parçalanmasına neden olarak bakteri üremesi için besin kaynakları oluştururken, aynı zamanda bu durum bakterinin yayılmasını da kolaylaştırır. Örneğin, *Clostridium perfringens* GI sistemin normal flora elemanı olmasının yanı sıra aynı zamanda fırsatçı bir patojendir. *Clostidium perfringens* oksijenden yoksun dokularda enfeksiyona yol açarak gazlı gangrene neden olur. Bu anaerobik bakteri salgıladığı enzimler (ör. fosfolipaz C, kollogenaz, proteaz, ve hyaluronidaz), toksinler ve bakteri metabolizması sonucu oluşan asit ve gazlar ile doku hasarına neden olur. Stafilokoklar salgıladıkları farklı enzimler ile bulundukları dokularda değişikliklere neden olurlar. Bu enzimler; hyaluronidaz, fibrinolizin ve lipaz olarak sayılabilir. Streptokoklar da enzim salgılayabilirler. Streptokoklarda bulunan enzimler streptolizin S ve O, hyaluronidaz, DNaz ve streptokinazlar olarak sayılabilir. Bu enzimler sayesinde Streptokoklar daha kolay enfeksiyon oluşturabilir ve dokulara yayılabilir.

Toksinler

Toksinler, doğrudan dokulara zarar veren veya biyolojik aktivitenin hasara uğramasını hızlandıran bakteri ürünleridir. Toksin ve toksin benzeri aktiviteden sorumlu olan degredatif enzimler ya hücre lizisine neden olurlar ya da özgül reseptör bağlanma proteinlerine bağlanarak hedef dokuda toksik reaksiyonların başlamasına yol açarlar. Ayrıca, hücre duvar yapıları, uygunsuz sitokin salınımına neden olarak sistemik cevabın (ör. ateş) ortaya çıkmasına yol açarlar. Pek çok durumda, hastalıkların tipik semptomlarının ortaya çıkmasından toksin sorumludur. Örneğin, *S.aureus* ve *Bacillus cereus*'a bağlı gelişen besin zehirlenmelerinde ve *Clostidium botulinum*'un neden olduğu botulizmde, hastalıktan besin maddelerinde bulunan toksin sorumludur. Besin maddelerinde var olan toksin nedeniyle gelişen gastroenterit vakaları diğer gastroenteritlerden daha önce semptom verir. Zira bu durumda bakterinin semptom oluşturabilmesi için gereken üreme zamanına ihtiyaç yoktur. Toksinin kan yoluyla sistematik yayılabilme özelliği nedeniyle semptomlar enfeksiyon bölgesinden uzak bölgelerde de görülebilir. Örneğin, *Clostridium tetani* tarafından meydana gelen tetanozda böyle bir durum söz konusudur.

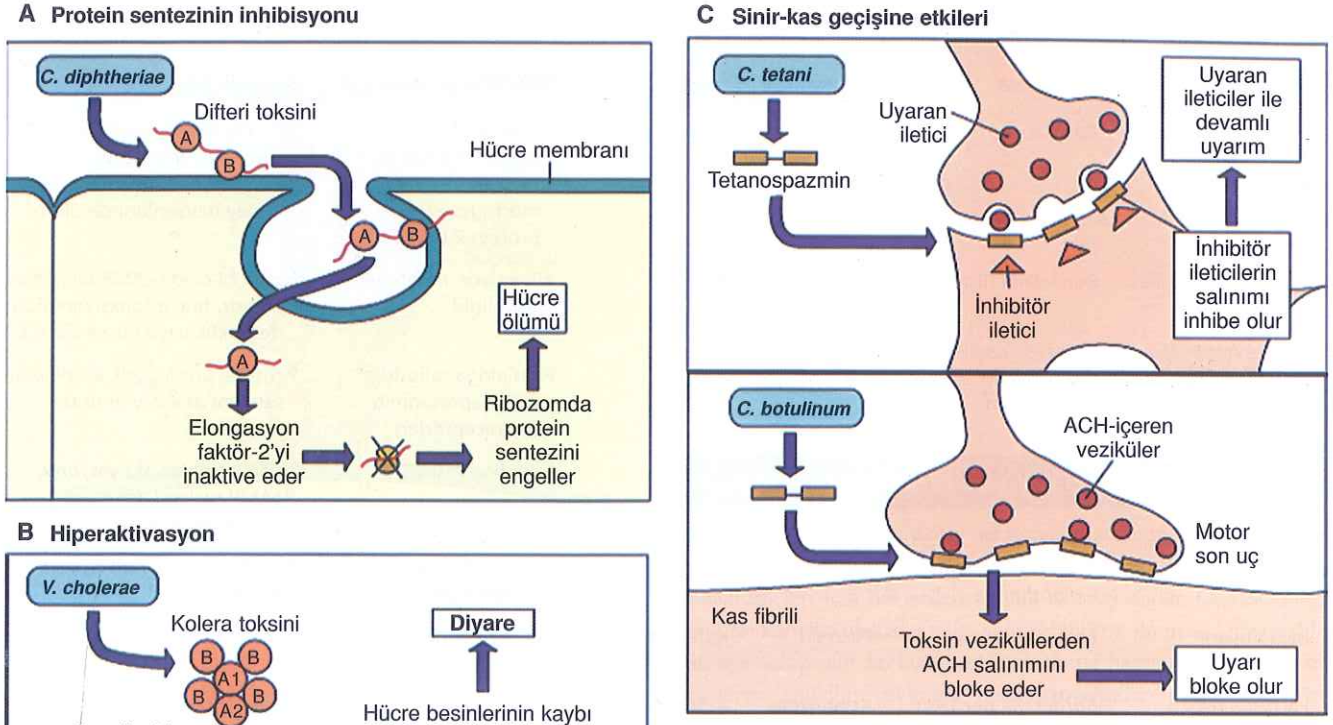
Ekzotoksinler

Ekzotoksinler gram pozitif veya gram negatif bakteriler tarafından üretilebilen proteinlerdir. Bu proteinler sitolitik enzimler olabileceği gibi reseptör bağlayan proteinler olup, hücrenin ölümüne veya fonksiyonunun değişmesine neden olurlar. Birçok durumda, toksin genleri plazmid (*C.tetani*'de bulunan tetanoz toksini, enterotoksijenik *E.coli*'de bulunan LT ve ST toksinleri) veya lizojenik faj (*Corynebacterium diphtheriae* ve *C.botulinum* ekzotoksinleri) tarafından kodlanır.

Sitolitik toksinler membrana hasar veren ekzotoksinlerdir. Örneğin, *C.perfringens* tarafından üretilen α-toksin (fosfolipaz C), spingomyelin ve diğer membran fosfolipidlerinin yıkılmasına neden olur. Hemolizinler eritrosit ve diğer hücre membranlarının parçalanmasına yol açar. Streptolizin O gibi kanal oluşturan toksinler iyonlar ve suyun hücreden çıkışına neden olarak hücresel fonksiyonlara zarar verirler veya hücre lizisine neden olurlar.

Pek çok toksin A ve B alt ünitelerinden oluşan dimerik yapıdadır (**A-B toksinler**). A-B toksininde bulunan B kısmı özgül hücre yüzey reseptörüne tutunur ve toksinin A kısmı hücre içine geçerek hücre hasarının oluşumunu uyarır. Bu toksinlerin hedefi olan dokular sınırlı sayıdadır (Şekil 18–2 ve Tablo 18–3). A-B toksinlerinin biyokimyasal hedeflerini ribozomlar, transport mekanizmaları ve hücre içi sinyal sistemi (siklik adenozin monofosfat [cAMP] üretimi, G protein fonksiyonu) oluşturmaktadır. A-B toksinleri bu hedefler üzerine etki göstererek diyareden nöronal fonksiyon kaybına ve ölüme kadar değişik etkiler gösterirler. Sitolitik ve diğer ekzotoksinlerin fonksiyonel özelliklerine, neden oldukları hastalıklar ile ilgili bölümlerde detaylı olarak değinilmiştir.

Süperantijenler, özel bir toksin grubudur (Şekil 18–3). Bu moleküller herhangi bir antijene gerek duymaksızın T hücre reseptörüne ve antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan majör histokompatibilite kompleks sınıf II (MHC II) moleküllerine bağlanırlar. *Süperantijenler fazla miktarda T hücresinin aktive olmasına neden olarak büyük miktarda interlökin salınımına neden olurlar (sitokin fırtınası). Salınan bu interlökinler (IL–1, TNF ve IL–2) hayatı tehdit eden otoimmün benzeri cevabın ortaya çıkmasına neden olurlar.* Süperantijenin T hücreleri bu şekilde



Şekil 18–2. Dimerik A-B ekzotoksinlerin etki yolu A-B toksinleri genellikle iki zincir içeren molekülden meydana gelir. B zinciri bakterinin hücre içine girişinden sorumludur. A zinciri ise bazı hayati fonksiyonlar üzerine inhibitör aktiviteye sahiptir. ACH, asetilkolin; cAMP, siklik adenozin monofosfat. *(Mims C, et al: Microbiology. London, Mosby-Wolfe, 1993'ten uyarlanmıştır.)*

uyarımı aynı zamanda aktive T hücrelerin ölümüne neden olarak özgül T hücre klonların kaybına yol açar. *S.aureus*'da bulunan toksik şok sendromu toksini, stafilokokal enterotoksin ve *S.pyogenes*'de bulunan eritrojenik toksin A veya C süperantijenlere örnek olarak verilebilir.

Endotoksin ve Diğer Hücre Duvar Yapıları

Bakteri hücre duvar yapıları insan vücudunu enfeksiyona karşı uyaran ve konağın savunma sistemini harekete geçiren yapılardır. Bu yapılarda bulunan moleküler dizilimler (**patojen-bağımlı moleküler dizilim [PAMP]**) Toll-like reseptör (TLR) moleküllerine bağlanarak sitokin üretimini uyarırlar. Bazı durumlarda konak cevabı çok güçlü olur ki, bu durum hayatı tehdit edici bir unsur olarak karşımıza çıkar. Gram pozitif bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlarda **peptidoglikan**, peptidoglikanın yıkım ürünleri, ayrıca **teikoik** ve **lipoteikoik asit** serbest hale geçerek endotoksin benzeri **pirojenik** (ateş) **akut-faz cevabının** ortaya çıkmasına neden olur. **Endotoksin** olarak adlandırılan ve gram negatif bakterilerde bulunan **lipopolisakkarit** (LPS) tabakası ise akut-faz ve enflamatuvar reaksiyonların en güçlü aktivatörlerinden biridir. Lipopolisakkarit tabakasında bulunan lipid A kısmı endotoksin aktivitesinden sorumludur. Bir noktayı özellikle vurgulamak gerekir ki; endotoksin ekzotoksin ile aynı değildir ve *yalnızca gram negatif bakteriler endotoksin üretir.*

Gram negatif bakteriler enfeksiyon süresince endotoksin salarlar. Endotoksin makrofajlar, B hücreleri ve diğer hücrelerin yüzeyinde bulunan özgül reseptörlere (CD14 ve TLR4) bağlanarak IL–1, TNF-α, IL–6 ve prostoglandin gibi **akut-faz sitokinlerinin** yapımını ve salınmasını uyarır (Şekil 18–4). Endotoksin aynı zamanda B hücrelerinin çoğalmasını da uyarır.

Endotoksin düşük konsantrasyonda ateş, vazodilatasyon ve immün ve enflamatuvar cevabın aktivasyonu gibi koruyucu cevaba yol açar (Kutu 18–3). Ancak **gram-negatif bakteriyel sepsiste** (bakterinin kanda bulunması) kanda endotoksin miktarı oldukça yüksektir. Bu durumda gelişen sistemik cevap sonucunda şok ve ölüm gelişebilir. Endotoksinin yüksek konsantrasyonda olması komplemanın alternatif yoldan aktive olmasını sağlayarak anafilotoksinlerin (C3a, C5a) oluşmasına, vazodilatasyona ve kılcal damarlardan sızıntıya neden olur. TNF ve IL–1 ile birlikte **hipotansiyon** ve **şok** gelişir. Bunun yanı sıra kan koagülasyon

Tablo 18–3. Bakteriyel Patojenler İçin Örnek Alımı

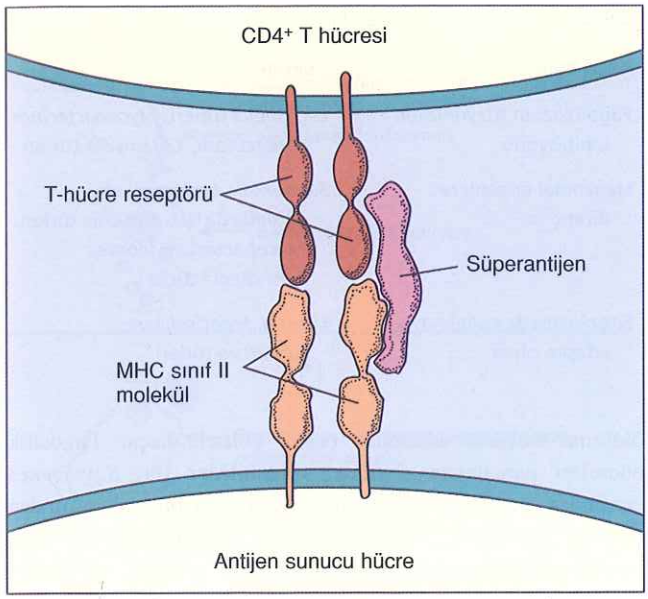
Toksin	Organizma	Gen Lokasyonu	Altbirim Yapısı	Hedef Hücre Reseptörü	Biyolojik Etki
Anthrax toksinleri	*Bacillus anthracis*	Plazmid	Üç ayrı protein (EF, LF, PA)	Tümör endotel marker-8 (TEM-8); kapiller morfogenez protein 2 (CMG2)	EF + PA: hedef hücrede cAMP seviyesini arttırır, lokal ödem; LF + PA: hedef hücrede ve deney hayvanlarında ölüm
Bordetella adenilat siklaz toksin	*Bordetella* türleri	Kromozom	A-B	Bilinmiyor, muhtemel glikolipid	Hedef hücrede cAMP seviyesini arttırır, hücre fonksiyonunda değişiklik veya hücre ölümü
Botulinum toksini	*Clostridium botulinum*	Faj	A-B	Polisialogangliosidler ve synaptotagmin (ko-receptörler)	Periferal presinaptik asetilkolin salınımı azalır, yumuşak paraliz
Kolera toksini	*Vibrio cholerae*	Kromozom	A-5B	Gangliosid (GM_1)	Adenilat siklaz aktivasyonu, cAMP seviyesi artar, sekretuar diyare
Difteri toksini	*Corynebacterium diphtheriae*	Faj	A-B	Büyüme faktörü reseptör öncülü	Protein sentezi inhibisyonu, hücre ölümü
Isıya duyarlı enterotoksin	*Escherichia coli*	Plazmid	Kolera toksini ile aynı veya benzer		
Pertussis toksin	*Bordetella pertussis*	Kromozom	A-5B	Uçlarında terminal sialik asit rezidüleri bulunan yüzey glikoproteinler	Hedef G protein aracılı sinyal iletiminin bloke olması
Pseudomonas ekzotoksin A	*Pseudomonas aeruginosa*	Kromozom	A-B	α2-makroglobulin reseptör (α2MR)	Difteri toksini ile benzer veya aynı
Shiga toksin	*Shigella dysenteriae*	Kromozom	A-5B	Globotriasoyl ceramide (Gb3)	Protein sentezinin inhibisyonu, hücre ölümü
Shiga-benzeri toksinler	*Shigella* türleri, *E. coli*	Faj	Shiga toksini ile aynı veya benzer		
Tetanoz toksini	*Clostridium tetani*	Plazmid	A-B	Polisialogangliosid ve 15-kDa glikoprotein (ko-receptörler)	İnhibitör nöronlardan sinir iletici salınımının azalması, spastik paraliz

Mandell G, Douglas G, Bennett J: Principles and Practice of Infectious Disease, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990'dan uyarlanmıştır. cAMP, siklik adenozin monofosfat.

yolağının aktivasyonu sonucu **yaygın damar içi koagülasyon (DIC)** meydana gelir. Örneğin, *Neisseria meningitidis* enfeksiyonu sırasında yüksek miktarda salınan endotoksine bağlı olarak yüksek ateş, peteşi (kılcal damarlardan sızıntıya bağlı gelişen deri lezyonu) ve şok semptomları (damar geçirgenliğinin artmasına bağlı) görülür.

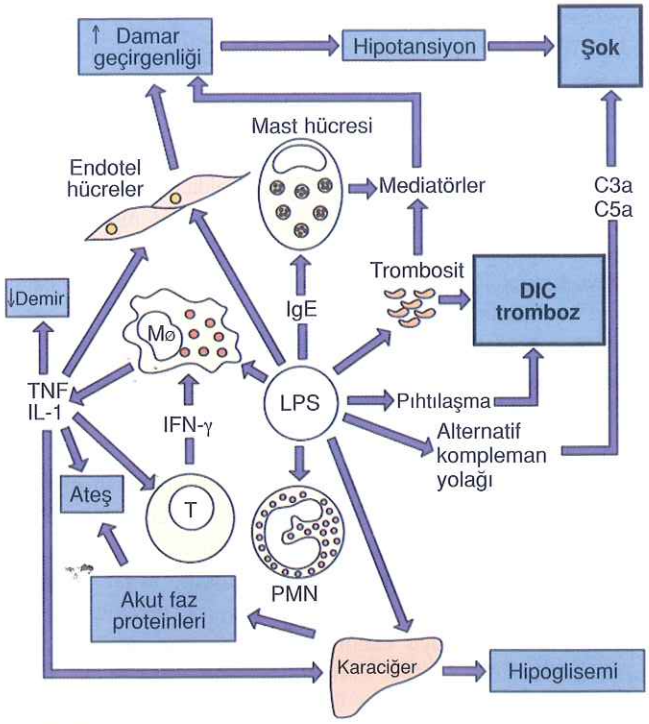
İmmünopatogenez

Pek çok durumda bakteriyel enfeksiyon semptomları, enfeksiyon tarafından tetiklenen doğal, immün ve enflamatuar cevap nedeniyle ortaya çıkar. Daha önce değinildiği gibi, kısıtlı miktarda olan hücre duvar yapılarına karşı oluşan akut-faz cevabı koruyucu antibakteriyel cevabı oluşturur. Ancak bu cevap aynı zamanda ateş ve halsizlik ve sistemik olduğunda sepsis ve menenjite bağlı olarak hayatı tehdit edici semptomların ortaya çıkmasına neden olurlar (Şekil 18–4). Aktive olmuş nötrofil, makrofaj ve kompleman enfeksiyon bölgesinde hasara yol açabilir. Ayrıca kompleman aktivasyonu anafilotoksin salınımına neden olarak damar geçirgenliğinin artmasına ve kılcal damarlarda hasara yol açarlar. Süperantijenler ve endotoksin nedeniyle meydana gelen sitokin fırtınası sonucunda şok ve vücut fonksiyonlarında bozukluk meydana gelir. *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu sırasında CD4 T hücreleri ve makrofajlara bağlı olarak gelişen granülom da doku hasarına neden olur. Kalp dokusunu taklit eden *S.pyogenes*'in M proteini gibi bazı bakteriyel proteinler otoimmün cevabın oluşmasını tetikler. Anti-M protein antikorları çapraz reaksiyona yol açarak kalpte hasara neden olurlar. Bunun



Şekil 18–3. Süperantijen T hücre reseptörünün eksternal bölgesine ve majör histokompatibilite kompleks sınıf II (MHC II) moleküllerine bağlanır.

sonucunda romatizmal ateş gelişir. Böbrek glomerülünde biriken immün kompleksler poststreptokokal glomerulonefrite neden olurlar. *Chlamydia, Treponema* (sifilis), *Borrelia* (Lyme hastalığı)



Şekil 18–4. Lipopolisakkaritin (LPS) aktiviteleri. Bu bakteriyel endotoksin hemen tüm immün mekanizmaları ve pıhtılaşma yolağını aktive eder. Bu özellik LPS'i bilinen en güçlü immün uyaran yapar. DIC, yaygın damar içi koagülasyon; IFN-γ, interferon-γ; IgE, immünglobülin E; IL-1, interlökin-1; PMN, polimorfonükleer (nötrofil) lökosit; TNF, tümör nekrozis faktör. *(Mims C, et al: Microbiology. London, Mosby-Wolfe, 1993'den uyarlanmıştır.)*

Kutu 18–3. Endotoksin Bağımlı Toksisite

Ateş
Lökositozu takiben lökopeni
Kompleman aktivasyonu
Trombositopeni
Yaygın damariçi koagülasyon
Majör organlara periferik dolaşım ve perfüzyon azalması
Şok
Ölüm

ve diğer bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda ortaya çıkan semptomların nedeni konağın immün cevabıdır.

Konak Savunmasından Kaçış Mekanizmaları

Bakteriler bir çeşit parazittir ve konağın savunma mekanizmalarından kaçabilmeleri; etkilerini gösterebilmeleri ve konakta canlı kalabilmeleri için bakterilere büyük avantaj sağlar. Gerçektende, bakteri konakta ne kadar uzun süre kalabilirse üremesi için gerekli süreye sahip olur ve bunun sonucunda da hasara neden olur. Bu nedenle konağın savunma mekanizmasından kaçabilen veya savunma mekanizmasını etkisiz hale getirebilen bakterilerin hastalık oluşturma kabiliyetleri artar. Bakteriler fagositik hücreler tarafından tanınmaktan ve öldürülmekten kaçabilir, kompleman sistemini inaktive edebilir veya kompleman sisteminden ve antikor cevabından kaçabilir, ya da hücre içinde yerleşim göstererek konak cevabından saklanabilir (Kutu 18–4).

Kapsül en önemli virülans faktörlerinden biridir (Kutu 18–5). Kapsül tabakası bakteriyi saklayarak immün ve fagositik cevaptan korur. Kapsül polisakkarit yapıdadır ve genellikle zayıf immünojen özelliktedir. Örneğin *S.pyogenes*'de bulunan kapsül hyalüronik asitten oluşmuştur ve insan konnektif dokusunu taklit eder. Bu özelliğinden dolayı bakterinin maskelenmesine yol açarak immün sistem tarafından tanınmasını engeller. Ayrıca kapsülün kaygan ve yapışkan özelliği nedeniyle fagositler tarafından tutulması ve yakalanması oldukça zordur. Bunun yanı sıra kapsül bakteriyi makrofaj veya lökosit içinde oluşan fagolizozomdan da korur. Tüm bu özellikler, bakterinin konak cevabı tarafından temizlenmeden kanda daha uzun süre kalmasına

Kutu 18–4. Konaktaki İmmünolojik Temizlenmeye Karşı Mikrobiyal Savunma Yolları

Kapsül oluşturma
Antijenik taklit
Antijenik maskeleme
Antijenik değişim
Antiimmünoglobulin proteaz üretimi
Fagosit yıkımı
Kemotaksis inhibisyonu
Fagositoz inhibisyonu
Fagolizozom füzyonunun inhibisyonu
Lizozomal enzimlere direnç
Hücre içinde replikasyont

Kutu 18–5. Kapsüllü Mikroorganizmalara Örnekler

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (grup A)
Streptococcus agalactiae (grup B)
Bacillus anthracis
Bacillus subtilis
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Haemophilus influenzae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Salmonella spp.
Yersinia pestis
Campylobacter fetus
Pseudomonas aeruginosa
Bacteroides fragilis
Cryptococcus neoformans (maya)

(bakteriyemi) neden olur. Normal koşullarda kapsüllü olan ancak kapsüllerini kaybeden bakteri mutantları aynı zamanda virülanslarını da kaybederler. Bu bakterilere örnek olarak *Streptococcus pneumoniae* ve *N.meningitidis* verilebilir. Biyofilm yapısı, kapsül materyalinden oluşmuş olup, antikor ve komplemanın bakterilere ulaşmasını engellemektedir.

Bakteriler antikor cevabından **hücre içinde yerleşim göstererek, antijenik değişim geçirerek** veya **antikor ya da komplemanı inaktive ederek kaçarlar**. Mycobacteria, Francisellae, Brucellae, Chlamydiae ve Rickettsiae hücre içi yerleşim gösteren bakterilerdir (Kutu 18–6). Birçok bakterinin aksine, bu bakterilerle gelişen enfeksiyonun kontrolünde TH1 T-yardımcı hücresel immün cevap şarttır. Hücresel immün cevap sonucunda makrofajlar aktive olmakta, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarında görülen granülom enfekte hücrelerin çevresinde oluşmaktadır. *Neisseria gonorrhoeae* yüzey antijen yapılarını değiştirerek antikor cevabından kaçar, ayrıca bu bakteride immünglobülin A'yı (IgA) parçalayan bir proteaz bulunmaktadır. *Streptococcus pyogenes* ise komplemanın C5a kısmını parçalayarak lökositlerin enfeksiyon bölgesine göçünü (kemotaksis) kısıtlar.

Fagositler (nötrofil, makrofaj) antibakteriyel savunmada son derece önemli hücrelerdir. Ancak pek çok bakteri fagositik

Kutu 18–6. Hücre İçi Patojenlere Örnekler

Mycobacterium türleri
Brucella türleri
Francisella türleri
Rickettsia türleri
Chlamydia türleri
Listeria monocytogenes
Salmonella Typhi
Shigella dysenteriae
Yersinia pestis
Legionella pneumophila

Tablo 18–4. Bakteri Giriş Kapıları

Kaçış Yolu	Örnek
Fagolizozom füzyonunun inhibisyonu	*Legionella* türleri, *Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia* türleri
Lizozomal enzimlere direnç	*Salmonella typhimurium, Coxiella* türleri, *Ehrlichia* türleri, *Mycobacterium leprae, Leishmania* türleri
Sitoplazmada çoğalmaya adapte olma	*Listeria, Francisella* ve *Rickettsia* türleri

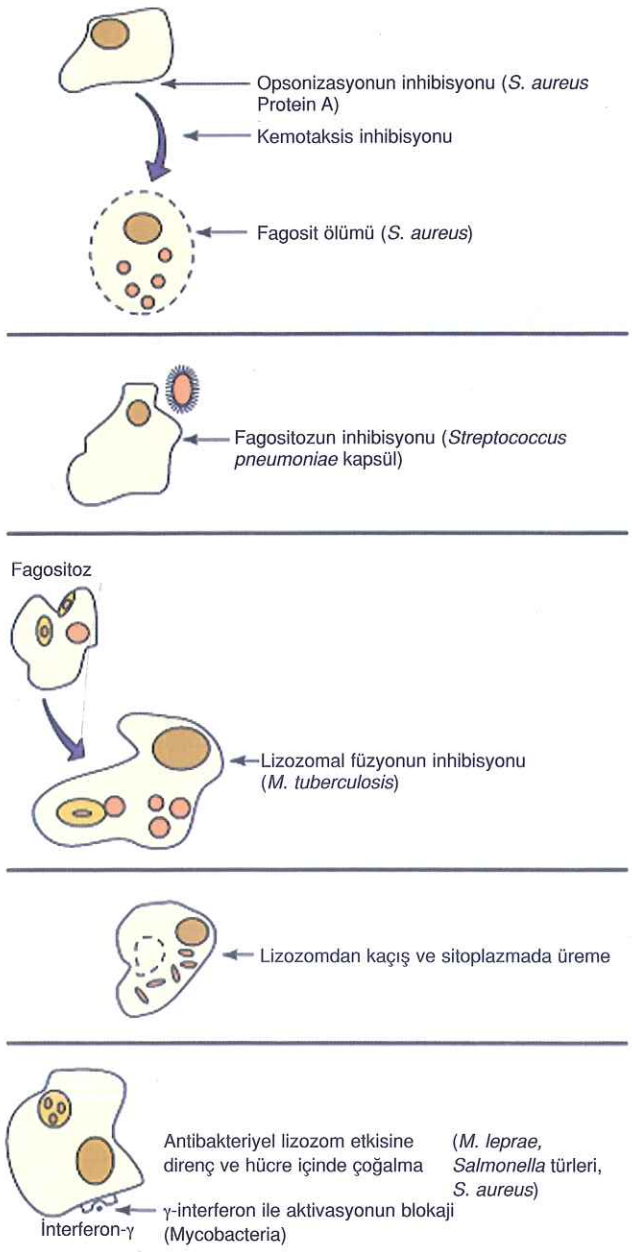
öldürme mekanizmalarından çeşitli yollarla kaçar. Fagositik hücreleri parçalayan enzimler üretebilirler (ör. *S.pyogenes* tarafından üretilen streptolizin, veya *C.perfringens* tarafından üretilen α-toksin) veya fagositozu engelleyebilirler (ör. *S.pyogenes* tarafından üretilen **kapsül** ve **M protein**), veya hücre içi öldürme işlevini bloke edebilirler. Bakteriler hücre içi öldürmeden kurtulmak amacıyla çeşitli mekanizmalara sahiplerdir. Bu mekanizmalar; fagolizozom ile füzyonu bloke ederek, fagolizozomda bulunan bakterisidal içeriğe maruz kalmamak, bakterisidal lizozomal enzim veya yapılara dirençli enzimlerinin olması ya da aynı işlevi gören kapsül bulundurmaları ve lizozomal enzimlere maruz kalmadan önce fagozomdan konak sitoplazmasına geçebilme yetenekleri olarak sayılabilir (Tablo 18–4, ve şekil 18–5). Stafilokoklar tarafından üretilen katalaz, myeloperoksidaz sistemi tarafından üretilen hidrojen peroksiti yıkar. Hücre içinde yerleşen çoğu bakteri, bulundukları hücreyi üremek ve immün cevaptan kaçmak için kullanır. Bu şekilde bakteriler vücudun farklı bölgelerine yayılım gösterebilirler.

Bakteriler tarafından bloke olan diğer konak savunma mekanizmaları komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu ve antikor etkisinden kaçıştır. Bakteriler kendilerini maskeleyerek komplemanın etkisinden kaçar ve aktivasyon kaskadını inhibe ederler. Lipopolisakkaritte bulunan uzun O antijeni komplemanın hücre membranından girişine engel olur ve gram negatif bakterileri korur. *S.aureus*'da bulunan protein A, immünglobülin G'ye bağlanan bir proteindir ve bakteriyi maskeleyerek antikor etkisinden korur.

S.aureus konak savunma sisteminden enfeksiyon bölgesinde bir çeşit duvar örerek de kaçabilir. *S.aureus* tarafından üretilen koagülaz enzimi fibrini fibrinojene dönüştürerek bakterinin bulunduğu bölgeyi bir çeşit kılıf içine alır. Bu özellik *S.aureus* ile *S.epidermidis*'i birbirinden ayıran özelliktir. *M.tuberculosis* konakta granülom oluşumunu destekleyerek enfekte insanın vücudunda hayat boyu canlılığını ve varlığını sürdürür. Bu bakteriler konağın immün durumunda düşüş olduğunda tekrar üremeye başlarlar.

Özet

Bakterilerde bulunan belli başlı virülans faktörleri kapsül, adezinler, invazinler degredatif enzimler, toksinler ve konak



Şekil 18–5. Bakterilerin fagositik temizlemeden kaçış yolları. Her bir antifagositik mekanizma için seçilmiş bakteriler örnek olarak verilmiştir.

savunma sisteminden kaçış mekanizmalarıdır. Bakteri tek bir virülans faktörüne de sahip olabilir. Örneğin, *C.diphtheriae*'da bulunan virülans faktörü difteri toksinidir. Diğer bakteriler birden fazla virülans faktörüne sahiplerdir. Bu bakterilerden bir tanesi *S.aureus*'dur. Bu bakteride bulunan virülans faktörleri; adezinler, degredatif enzimler, toksinler, katalaz, ve koagülaz olarak sayılabilir. Ayrıca bir bakteri türünde bulunan farklı suşlar farklı virülans mekanizmalarına sahip olabilir. Örneğin, *E.coli*'ye bağlı gelişen gastroenterit vakaları hastalığı oluşturan suşa bağlı olmak üzere bakteri invazyonuna bağlı kanlı dışkılama, kolera benzeri sulu diyare veya ağır hemorajik hastalık şeklinde kendini gösterebilir.

Sorular

1. Ekzojen bir patojenin konağı enfekte etme yollarından üçünü söyleyiniz ve her yol için beş mikroorganizma ismi veriniz.
2. Mikroorganizmalar immünolojik temizlenmeden nasıl kaçarlar? Her bir mekanizma için en az bir özgül örnek veriniz.
3. Ekzotoksinlerin iki genel tipi nedir? Her bir tip için örnekler veriniz.

Kaynakça

Bisno AL, Brito MO, Collins CM: Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis 3:191-200, 2003.

Bower S, Rosenthal KS: Bacterial cell walls: The armor, artillery and Achilles heel. Infect Dis Clin Pract 14:309-317, 2006.

Brodell LA, Rosenthal KS: Skin structure and function: The body's primary defense against infection. Infect Dis Clin Pract 16(2):113-117, 2008.

Cohen J, Powderly WC: Infectious Diseases, 2nd ed. London, Mosby, 2004.

Desvaux M, et al: Type III secretion: What's in a name? Trends Microbiol 14:157-160, 2006.

Finlay BB, Falkow S: Common themes in microbial pathogenicity revisited. Microbiol Mol Biol Rev 61:136-169, 1997.

Groisman EA, Ochman H: How *Salmonella* became a pathogen. Trends Microbiol 5:343-349, 1997.

Lee CA: Pathogenicity islands and the evolution of bacterial pathogens. Infect Agents Dis 5:1-7, 1996.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

McClane BA, et al: Microbial Pathogenesis: A Principles-Oriented Approach. Madison, CT, Fence Creek, 1999.

Papageorgiou AC, Acharya KR: Microbial superantigens: From structure to function. Trends Microbiol 8:369-375, 2000.

Reading N, Sperandio V: Quorum sensing: The many languages of bacteria. FEMS Microbiol Lett 254:1-11, 2006.

Rosenthal, KS: Are microbial symptoms "self-inflicted"?: The consequences of immunopathology. Infect Dis Clin Pract 13:306-310, 2005.

19

Bakteriyel Hastalıkların Laboratuvar Tanısı

Çeviren: Nilay Çöplü

Bakteriyel hastalıkların laboratuvar tanısı, uygun örneğin alınmasına, uygun nakil sistemi ile hızlı şekilde taşınmasına ve en olası patojenlerin saptanmasını arttıracak şekilde işlenmesine ihtiyaç duyar. Uygun örneğin alınması ve laboratuvara çabuk ulaştırılması klinisyenin sorumluluğunda iken, nakil sistemini ve saptama yöntemlerini (mikroskopi, kültür, antijen ya da antikor aranması ve nükleik asit testleri gibi) seçmek klinik mikrobiyologun sorumluluğundadır. Bu sorumluluklar karşılıklı olarak birbirini dışlayıcı değildir. Mikrobiyolog belli tanılar için hangi örneklerin alınması gerektiği konusunda klinisyeni uyarabilmeli, klinisyen ise laboratuvara klinik tanı hakkında bilgi vererek uygun testlerin seçilmesine katkıda bulunmalıdır. Bu bölümde, örnek alımı ve naklinin yanı sıra, mikrobiyoloji laboratuvarında bakterilerin saptanması ve tanımlanmasına yönelik işlemler gözden geçirilecektir. Konunun detaylı incelenmesi bu bölümün kapsamını aşacağı için öğrenciler, kaynaklara ya da konuların daha detaylı incelendiği diğer bölümlere başvurmalıdır.

Örneklerin Toplanması, Nakli ve İşlenmesi

Örneklerin en iyi şekilde toplanması ve nakli hakkında rehberler takip eden yazıda ve Tablo 19-1'de özetlenmiştir.

Kan

Kan kültürü bir klinik mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan en önemli işlemlerden biridir. Bu testin başarısı kan örneğinin toplanmasında kullanılan teknikle doğrudan ilgilidir. Kan kültürünün başarısını belirleyen en önemli faktör alınan kanın miktarıdır. Örneğin, 10 ml yerine 20 ml kan kültüre alındığında, kültürlerin pozitifliği %40 artmaktadır, çünkü sepsisdeki hastaların yarıdan fazlasında kanın mililitresinde birden az mikroorganizma bulunmaktadır. Erişkinlerden her kan kültürü için 20 ml kan alınmalı, çocuklar ve yeni doğanlardan ise bu miktar uygun oranda azaltılmalıdır. Hastanede yatan hastaların çoğu deride bulunan mikroorganizmalarla infeksiyona duyarlı oldukları için hastanın derisinin dikkatle dezenfekte edilmesi gereklidir.

Bakteriyemi ve fungemi, kanda sırasıyla bakteri ve mantar bulunma halidir, septisemi ise infeksiyona verilen addır. Klinik çalışmalar septiseminin devamlı ya da aralıklı olarak gelişebileceğini göstermiştir. Devamlı septisemi birincil olarak damar içi enfeksiyonlarda (ör. endokardit, septik tromboflebit, damar içi katetere bağlı enfeksiyonlar) ya da ağır vakalarda (ör. septik şok) gelişir. Aralıklı septisemi, lokal enfeksiyonu olanlarda (ör. akciğer, idrar yolları, yumuşak doku) gelişir. Devamlı septisemisi olan hastalarda kan kültürünün alındığı zaman önemli olmazken, aralıklı septisemide önemlidir. Ek olarak, sepsisin klinik belirtileri (ör: ateş, titreme, hipotansiyon) organizmalardan salınan endotoksin ya da eksotoksinlere cevap olarak gelişmektedir ve organizmanın kana karışmasından 1 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla hasta ateşlendiğinde mikroorganizma kanda ya çok az sayıda bulunur ya da bulunmaz. Bu nedenle 24 saatlik sürede, kan kültürü randomize seçilmiş zamanlarda iki üç kez alınmalıdır.

Çoğu kan örnekleri zengin nutrient sıvı besiyeri içeren şişelere ekilir. Önemli mikroorganizmalarda maksimum tanımlamadan emin olmak için her kültür için iki şişe kullanılmalıdır (her şişeye 10 ml kan). Bu şişeler laboratuvara geldiğinde 37°C'de inkübe edilir ve düzenli aralıklarla mikrobiyal üreme açısından gözlenir. Çoğu laboratuvarlarda bu işlem otomatize kan kültür sistemleri kullanılarak yapılır. Üreme saptandığında, sıvı besiyerlerinden katı besiyerine subkültür yapılarak, tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testi için mikroorganizma izole edilir. Klinik olarak önemli olan mikroorganizmaların çoğu 1–2 günlük inkübasyon ile saptanırlar, ancak tüm kültürler en az 5–7 gün inkübe edilmelidir.

Tablo 19–1. Bakteriyel Patojenler İçin Örnek Alımı

Örnek	Nakil Sistemi	Örnek Miktarı	Diğer Faktörler
Kan – rutin bakteriyel kültür	Nutrient besiyeri içeren kan kültür şişesi	Erişkin: 20 ml/kültür Çocuk: 5-10 ml/kültür Yenidoğan: 1-2 ml/kültür	Deri /70'lik alkolle ve ardından %2'lik iyot çözeltisi ile silinmelidir; eğer hasta septik şokta değilse ya da hemen antibiyotik başlanmayacaksa 24 saat içinde 2–3 kültür alınmalıdır; kan kültürlerinin arasında 30–60 dk. süre olmalıdır; kan iki adet nutrient besiyeri içeren kan kültür şişesine eşit olarak dağıtılmalıdır.
Kan – hücre içi bakteriler (Ör: *Brucella, Francisella, Neisseria* türleri)	Kan kültürü ile aynı: lizis-sentrifügasyon sistemi	Rutin kan kültürleri ile aynı	Dikkat edilmesi gereken noktalar rutin kan kültürleri ile aynıdır: hücre-içi bakterinin serbestleştirilmesi saptanmasını kolaylaştırabilir; *Neisseria* türleri sodyum polyaneholsulfonate gibi antikoagülanlarla inhibe olur.
Kan – *Leptospira* türleri	Steril heparinize tüp	1-5 ml	Örnek sadece hastalığın ilk haftasında yararlıdır, daha sonra idrar kültürü yapılmalıdır.
Beyin omurilik sıvısı	Steril burgu-kapaklı tüp	Bakteriyel kültür: 1-5 ml mikobakteriyel kültür için olabildiği kadar çok	Örnek aseptik olarak alınmalı ve konan labratuvara götürülmeli; ısıya ya da buzdolabına maruz kalmamalıdır.
Diğer steril sıvılar (Ör: abdomen, göğüs, snovial, perikardial)	Az miktarda: steril burgu-kapaklı tüp, çok miktarda: nutrient besiyeri içeren kan kültür şişesi	Olabildiği kadar çok miktarda	Örnekler iğne ve şırınga ile toplanır, eküvyon kullanılmaz çünkü alınan örneğin miktarı uygun olmaz, kültür şişesine hava enjekte etmemek gerekir, anaerobların üremesini inhibe eder.
Kateter	Steril burgu-kapaklı tüp veya örnek kabı	N/A	Girişi alkol ile dezenfekte edilmelidir; kateter aseptik olarak çıkarılmalı ve laboratuvar malzemesinin üzerine aseptik olarak çıkarılmalı, kateter kanlı agar üzerinde yuvarlanmalı ve atılmalıdır.
Solunum – boğaz	Taşıma besiyerine batırılmış eküvyon	N/A	Eküvyon inflamasyonlu alana sürülmeli, eksuda varsa alınmalı; tükrükle temastan kaçınılmalı, çünkü A grubu Beta hemolitik streptokokların tanımlanmasını inhibe edebilir.
Solunum, epiglot	Kan kültürü gibi	Kan kültürü gibi	Epiglot'dan sürüntü almak hava yollarının tamamen tıkanmasına yol açabilir, özgül tanım için kan kültürü alınmalıdır.
Solunum – sinüsler	Steril anaerobik tüp ya da vial	1-5 ml	Örnekler iğne ve şırınga ile alınmalıdır; nazofarinks ya da orofarinks kültürünün değeri yoktur; örnek aerob ve anaerob bakteriler için kültüre alınmalıdır.
Solunum – alt havayolları	Steril burgu-kapaklı şişe üst solunum yolu florasından korunarak alınan örnekler için anaerobik tüp ya da vial	1-2 ml	Ekspektore balgam: mümkünse hasta örnek vermeden önce ağzını su ile çalkalamalıdır; hasta derin öksürmeli ve alt solunum yolları örneğini direk steril kaba çıkarmalıdır, tükürükle kontamine olmasından kaçınılmalıdır.
Kulak	İğnesiz kapalı şırınga, steril burgu kapaklı tüp	Ne kadar alınabilirse	Örnek enjektörle alınmalıdır, dış kulak yolunun otit media için hiçbir önemi yoktur.

Tablo 19–1. Bakteriyel Patojenler İçin Örnek Alımı—devamı

Örnek	Nakil Sistemi	Örnek Miktarı	Diğer Faktörler
Göz	Plaklar yatak başında ekilmeli (kenarları kaplanıp hemen laboratuvara gönderilmeli	Ne kadar alınabilirse	Gözün yüzeyel enfeksiyonlarında eküvyon çubuğuyla alınan sürüntü ya da kornea kazıntısı; derin yerleşimli enfeksiyonlar için: aköz ya da vitröz sıvının aspirasyonu, tüm örnekler alınır alınmaz uygun besiyerine ekilmelidir; gecikmeler mikroorganizmanın ciddi şekilde kaybına yol açar.
Eksudalar (transuda, diren, ülser)	Eküvyon çubuğu nakil besiyerine daldırılmalıdır; aspirat steril burgu-kapaklı tüpe alınmalıdır.	Bakteri: 1-5 ml Mikobakteri: 3-5 ml	Yüzeyle kontaminasyondan kaçınılmalıdır; Örnekler genellikle anaerobik kültür için uygun değildir.
Yaralar (abseler, püy)	Aspirat steril burgu-kapaklı tüpe ya da steril anaerobik tüp ya da viale alınmalıdır.	1-5 ml püy	Örnekler steril iğne ve şırıngayla alınmalı, yara zemini için kazıntı alınmalı, sürüntülerden kaçınılmalıdır.
Dokular	Steril burgu-kapaklı tüp, steril anaerobik tüp ya da vial.	Lezyonun merkezinden ve sınırından tipik örnek	Örnek uygun steril bir kaba aseptik olarak konulmalıdır; az sayıdaki mikroorganizmalar için yeterli miktarda örnek alınmalıdır.
İdrar – orta akım	Steril idrar kabı	Bakteri: 1 ml Mikobakteri: ≥10 ml	Örneğin üretra ya da vagina ile kontaminasyonundan kaçınılmalıdır; idrarın ilk kısmı atılır; idrarda mikroorganizma hızla çoğalır, bu nedenle hemen laboratuvara ulaştırılmalı, bakteriostatik bir koruyucuda tutulmalı ya da buzdolabına kaldırılmalıdır.
İdrar – kateterize	Steril idrar kabı	Bakteri: 1 ml Mikobakteri: ≥10 ml	Rutin kültürler için kateterizasyon önerilmez (enfeksiyonu indükleme riski); ilk alınan örnek üretra ile kontaminedir, bu nedenle atılır (orta akım idrar gibi); örnek laboratuvara hemen ulaştırılmalıdır.
İdrar – suprapubik aspirat	Steril anaerobik tüp ya da vial	Bakteri: 1 ml Mikobakteri: ≥10 ml	Bu invaziv bir örnektir; üretral bakterilerden korunulmuştur; anaerobik kültür alabilmenin tek yoludur; kontamine olmayan idrar veremeyen çocuk yada erişkinlerden örnek almakta uygundur.
Genitaller	*Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia* probları için özel hazırlanmış silgiçler	N/A	İnflamasyonlu ya da ödemli alanda örnek alınmalı; optimal saptama için vagina değil endoserviks ve üretra kültürü yapılmalıdır.
Dışkı	Steril burgu-kapaklı kap	N/A	Laboratuvara hızlı ulaşım önemlidir, çünkü normal florada bulunan bakterilerce üretilen asit bazı enterik patojenler için bakterisidaldir; anaerobik kültür için uygun değildir; pek çok besiyerine inoküle edileceği için örnek alımında eküvyon çubuğu kullanılmamalıdır.

Daha uzun inkübasyon genellikle gereksizdir. Septik hastaların kanında az sayıda organizma bulunduğu için mikroskopik inceleme için Gram boyama yapmaya değmez.

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

Bakteriyel menenjit, etiyolojik tanı geciktiğinde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi bir hastalıktır. Bazı patojenler labil

oldukları için (*Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*) BOS örnekleri alınır alınmaz işleme tabi tutulmalıdır. Hiçbir koşulda örnek buzdolabına ya da inkübatöre yerleştirilmemelidir. Hastanın derisi lumbar ponksiyondan önce dezenfekte edilmelidir ve BOS steril burgu-kapaklı tüplere alınmalıdır. Örnek mikrobiyoloji laboratuvarına geldiğinde santrifüj edilerek konsantre edilmeli ve sediment, bakteriyolojik besiyerlerine ekim ve Gram boyama için kullanılmalıdır. Eğer mikroskopide ya da kültürde mikroorganizma görülürse laboratuvar teknisyeni klinisyene hemen bildirmelidir.

Normalde Steril Olan Diğer Sıvılar

Abdomen (periton), göğüs (plevra), snoviyal sıvı ve perikard sıvıları gibi normalde steril olan vücut sıvılarından da bakteriyolojik kültür için örnek alınabilir. Eğer periton ya da plevral mayide olduğu gibi büyük miktarda sıvı alınabilirse nutrient besiyeri içeren kan kültür şişelerine ekilmelidir. Az bir miktarı da Gram, asit fast gibi uygun bir boyayla incelenebilmesi için ayrıca laboratuvara gönderilmelidir. Bu bölgelerde pek çok mikroorganizmaya bağlı enfeksiyonlar olabilmekte, hatta aerob ve anaerob organizmaların bir karışımını da görülebilmektedir. Bu nedenle enfeksiyondan sorumlu organizmayı saptamak için biyolojik boyalar yararlıdır. Örnekte nispeten az sayıda organizma olabilir, (dilüsyon sonucunda ya da konağın immün cevabı nedeniyle) bu nedenle ekimde mümkün olan en çok miktarı kullanmak önemlidir. Ancak eğer az miktarda örnek toplanmışsa, direk olarak katı besiyerine ya da sıvı zenginleştirici besiyerine ekilebilir. Örnekte anaeroblar da olabileceğinden (özellikle periton ya da plevrada) oksijene maruz bırakmamak gereklidir.

Üst Solunum Yolları Örnekleri

Farenksin bakteriyel enfeksiyonlarının çoğu Grup A *Streptococcus* ile gelişir. Farenjit yapabilen diğer bakteriler arasında *Corynebacterium diphtheriae, B.pertussis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydophila pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* bulunmaktadır. Ancak bu mikroorganizmaları saptamak için özel teknikler gereklidir. *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae, Haemophilus influenzae*, Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojen mikroorganizmalar da orofarenksde bulunabilir ama nadiren farenjit yaparlar.

Dakron ya da kalsiyum aljinatlı eküvyon çubukları farenjeal örnekleri almakta kullanılabilir. Tonsiller bölge, posterior farenks ve herhangi bir ülserli ya da eksüdalı bölge varsa, buralardan örnek alınmalıdır. Örneğin tükürükle kontaminasyonundan kaçınılmalıdır, çünkü tükürükte bulunabilen bazı bakteriler fazla üreyebilir ya da grup A streptokokların üremesini inhibe edebilir. Eğer bir pseudomembran varsa (*C. diphtheriae* enfeksiyonlarında olduğu gibi) bir parçası alınıp gönderilmelidir. Grup A streptokoklar ve *C. diphtheriae* kuruluğa çok dirençlidir, bu nedenle laboratuvara örnek gönderirken özel önlemler almaya gerek yoktur. Aksine, *N. gonorrhoeae* ve *B. pertussis* için örnek alındığında derhal besiyerine ekim yapılıp laboratuvara gönderilmelidir. *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* için alınan örnekler özel besiyeri içinde gönderilmelidir.

Grup A streptokoklar gruba özgü antijenler kullanılarak yapılan immunassay çalışmalarıyla doğrudan örnekten de saptanabilmektedir. Bu testler özgüllüğü yüksek ve kolaylıkla bulunabilen testler olmasına karşılık, duyarlı değildirler ve grup A streptokoklara bağlı farenjiti dışlayamazlar. Başka bir deyişle negatif sonuçlar kültürle doğrulanmalıdır.

Diğer üst solunum yolu enfeksiyonları epiglottit ve sinuzittir. Epiglottan örnek alma girişimleri hava yolunun tamamen tıkanmasına yol açabileceği için (özellikle çocuklarda) bu kültürler hiçbir zaman uygulanmamalıdır. Bir sinüs enfeksiyonunun özgül tanısı için (1) sinüslerin direk aspirasyonu, (2) örneğin laboratuvara uygun anaerobik nakil ile gönderilmesi (anaerobları oksijene ve kuruluğa maruz kalmaktan koruyan bir sistem) ve (3) hemen işleme alınması gereklidir. Nazofarenks ve orofarenks kültürü, sinüzit için işe yaramaz ve yapılmamalıdır. *S.pneumoniae, H.influenzae, Moraxella catarhalis, S.aureus* ve anaeroblar sinüzitlerde en sık rastlanan patojenlerdir.

Alt Solunum Yolları Örnekleri

Alt solunum yolları örneklerinin alınması için değişik yöntemler vardır: bunların arasında ekspektorasyon, salin ile uyarma, bronkoskopi ve göğüs duvarından doğrudan aspirasyon bulunmaktadır. Ekspektore balgam, üst solunum yolları florasıyla kontamine olabileceğinden, örnekler oral kontaminasyonun büyüklüğünü saptamak için mikroskopik olarak incelenmelidir. Çok sayıda skuamöz hücre olup, predominant bakteri ve nötrofil bulunmaması halinde kültür yapılmamalıdır. Skuamöz hücreler alınan örneğin tükürükle kontamine olduğunu gösterir. Bu kontaminasyonlardan kurtulmak için örnek alımı özel tasarlanmış bronkoskopi ya da direk akciğer aspirasyonu ile yapılabilir. Eğer anaerobik bir akciğer enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, bu invaziv yöntemler kullanılmalıdır çünkü örneğin üst solunum yolları mikropları ile kontaminasyonu örneği değersiz kılar. Çoğu alt solunum yolu patojenleri hızlı ürerler (2–3 günde), ancak bazı yavaş üreyen bakteriler örneğin mikobakteriler ya da nokardiya için inkübasyonun uzatılmasına gerek vardır.

Kulak ve Göz

Orta kulak enfeksiyonunda özgül tanı için timpanosentez (orta kulaktan sıvı aspirasyonu) yapılmalıdır. Çoğu hastada bu işlem gereksizdir, çünkü en çok rastlanan patojenler olan *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis* ampirik olarak tedavi edilebilir. Dış kulak yolu enfeksiyonları tipik olarak *P. aeruginosa* (yüzücü kulağı) ya da *S.aureus* ile gelişir. Kültür için alınacak uygun örnek tutulan bölgeden kazıntı almaktır.

Oküler enfeksiyonlarda örnek almak zordur, çünkü göreceli olarak az mikroorganizma vardır ve alınabilen örnek az miktardadır. Göz yüzeyinden alınacak olan örnekler anestezi verilmeden önce eküvyon çubuğu ile alınan sürüntü örneği ve gerektiğinde kornea kazıntısı şeklindedir. İntraokuler örnekler gözün direk aspirasyonu ile alınır. Kültür besiyerlerine inokülasyon örnek alındığında ve laboratuvara gönderilmeden önce yapılmalıdır. En sık görülen oküler patojenler hızlı üredikleri halde (ör. *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa, Bacillus cereus*) bazıları uzamış inkübasyona ihtiyaç duyabilir (ör. koagülaz negatif stafilokoklar) ya da özel besiyerleri gerekebilir (*N. gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis*).

Yaralar, Abseler ve Dokular

Açık akıntılı yaralar özgül enfeksiyöz olaydan farklı ve potansiyel patojen mikroorganizmalarla kontamine olabilir. Bu nedenle örneğin alınmasından önce yüzey iyice temizlenmeli ve yaranın derininden alınmalıdır. Mümkün olduğunca eküvyon çubuğundan kaçınılmalıdır, çünkü yüzeyi kolonize eden organizmaların kontaminasyonu olmadan uygun örneğin alınabilmesi zordur. Benzer şekilde kapalı bir abseden alınan aspirasyon hem merkezden, hem de abse duvarından alınmalıdır. Abseden basitçe püy almak genellikle verimli değildir, çünkü çoğu mikroorganizma merkezde değil, absenin tabanında çoğalır. Yumuşak doku enfeksiyonlarından olan akıntı aspirasyonla toplanabilir. Eğer drenaj materyali alınamazsa, az miktarda salin dokuya verilip geri alınarak kültür yapılabilir. Bakteriyel koruyucu içeren salinler kullanılmamalıdır.

Dokular enfeksiyon bölgesinden alınmalı, mümkünse pek çok örnek alınmalıdır. Doku örnekleri steril burgu kapaklı kaplarda nakledilmeli, örnek biyopsi materyali gibi küçük bir parça ise steril salin eklenerek kuruması önlenmelidir. Doku örneği aynı zamanda histolojik olarak da incelenmelidir. Doku örneklerinin alınması invazif girişim gerektirdiği için uygun örneğin alınması için maksimum gayret gösterilmeli ve enfeksiyondan sorumlu olabilecek tüm mikroorganizmalar için kültür yapılmalıdır. Bu durum klinisyen ile mikrobiyoloğun sıkı iletişimini gerektirmektedir.

İdrar

İdrar kültür için en sık gönderilen materyaldir. Üretrada patojen mikroorganizmalar kolonize olabileceğinden, boşaltılan ya da kateterle alınan idrarın ilk kısmı atılmalıdır. İdrar yolu patojenleri idrarın içinde de çoğalabileceğinden örneğin laboratuvara gitmesi gecikmemelidir. Eğer hemen ekilemeyecekse ya buzdolabına kaldırılmalı, ya da bakteriostatik idrar preservatifine konulmalıdır. Laboratuvara ulaştığında, her bir besiyerine (genellikle bir nonselektif, bir de selektif besiyeri) 1 ila 10 µl ekilmelidir. Böyle yapmakla idrarda bulunan organizmalar kantitatif olarak incelenebilir, bu durum izolatın önemini değerlendirmekte kullanılır, ancak piyürisi olan hastalarda az sayıda organizma bile klinik olarak önemlidir. Pek çok idrar tarama yöntemi (ör: biyokimyasal testler, mikroskopik boyalar) geliştirildiyse de, az miktarda bakteriürisi olan hastalarda çok değişken duyarlılık göstermekte oldukları için bunlar önerilemezler.

Genital Örnekler

Cinsel temasla bulaşan hastalıkların sayısı pek çok olmasına karşın, çoğu laboratuvar *N.gonorrhoeae* ve *C.trachomatis*'e konsantre olmuşlardır. Geleneksel olarak bu işlem, örneğin bu organizmalara özgü olan bir sisteme ekilmesi şeklinde yapılmaktadır. Bu yavaş bir işlem olup pozitif kültür için 2 yada daha fazla gün gerekmekte hatta izolatların kesin olarak tanımlanması daha da fazla zaman almaktadır. Kültür aynı zamanda duyarlı bulunmamıştır, çünkü organizmalar çok labil olup optimal koşullar sağlanmadan nakledilirlerse hemen ölmektedirler. Bu nedenlerle bir dizi kültür olmayan yöntem kullanılmaktadır. Her iki organizma için de en popüler olanlar nükleik asit amplifikasyon yöntemleridir (ör: polimeraz zincir reaksiyonu ile türe özgü deoksiribonükleik asit (DNA) sekans amplifikasyonu, diğer yöntemler). Bu amplifiye edilmiş sekansların problar aracılığıyla saptanması hem duyarlı hem de özgüldür. Ancak test basamakları dikkatle kontrol edilmezse kros-kontaminasyon olabilir. Eğer bu testler için idrar kullanılırsa, kültürde olduğu gibi orta idrar değil, ilk idrar kullanılmalıdır.

Diğer bir cinsel temasla bulaşan hastalık etkeni *Treponema pallidum* olup, sifiliz etkenidir. Bu organizmanın laboratuvarda kültürü yapılamamaktadır, dolayısı ile tanı mikroskop ya da seroloji ile konulur. Lezyondan alınan örnek karanlık alan mikroskopisinde incelenmelidir, çünkü organizma ışık mikroskopunda incelenemeyecek kadar incedir. Ek olarak, organizma havaya ve kuruluğa maruz kaldığında hemen ölmektedir, bu nedenle örnek alınır alınmaz incelenmelidir.

Dışkı Örnekleri

Gastrointestinal enfeksiyonlara çok değişik bakteriler yol açabilir. Bu bakterilerin kültürde tanımlanabilmesi için, uygun dışkı örneği alınması (ki diareli hastada genellikle problem değildir) laboratuvara enfeksiyondan sorumlu ajanın yaşamasını sağlayacak şekilde gönderilmesi, ve uygun seçici besiyerlerine ekilmesi gereklidir. Rektal sürüntüler kabul edilmez, tanımlanabilecek olası patojenler çeşitli olduğu için pek çok seçici besiyerine ekim gereklidir. Sürüntü yoluyla alınan dışkı yetersiz kalacaktır.

Dışkı örnekleri temiz bir kaba alınmalı ve ağzı sıkı kapatılabilen su geçirmez bir kaba aktarılmalıdır. Örnek laboratuvara hemen ulaştırılarak bazı organizmalar (ör. *Shigella*) için toksik olan asidik değişimlerden (bakteriyel metabolizma nedeniyle) korunmalıdır. Eğer bir gecikme öngörülmekteyse, dışkı, gliserollü fosfat tampon ya da Carry Blair taşıma besiyeri gibi bir koruyucuya konulmalıdır. Yine de genellikle örneğin laboratuvara hemen ulaştırılması, taşıma besiyerine üstündür.

Eğer belli bir patojenden şüpheleniliyorsa, bu durum laboratuvara bildirilmelidir, çünkü laboratuvarın uygun besiyeri seçimine yardımcı olacaktır. Örneğin *Vibrio* türleri dışkı için kullanılan sıradan besiyerlerinde üreyebilse de, *Vibrio*'ya özgü besiyerleri kullanmak izolasyon ve tanımlamayı hızlandırmaktadır. Ek olarak, bazı organizmalar rutin laboratuvar prosedürleri ile izole edilemezler. Örneğin enterotoksijenik *E.coli* rutin kültür besiyerlerinde üreyebilir ama diğer *E.coli*'lerden ayırt edilemez. Benzer şekilde, diğer bazı organizmaların gaita örneğinde bulunması beklenmez, çünkü hastalık gıda içinde üretilmiş olan toksine bağlı gelişmekte olup, gastrointestinal kanalda üremeye bağlı olmamaktadır (ör. *S.aureus, B.cereus*). Eğer özgül bir etken bildirilirse, mikrobiyolog uygun testi (ör. kültür, toksin arama) seçebilir. *Clostridium difficile* antibiyotik nedeniyle gelişen bir gastrointestinal hastalık yapar. Eğer örnek laboratuvara uygun koşullarda getirilmiş ise *C.difficile*'nin kültürünü yapmak mümkündür, ancak fekal ekstraktlarda toksinin gösterilmesi en spesifik yoldur.

Dışkı örneklerinde hem patojen hem de patojen olmayan pek çok bakteri bulunduğu için genellikle patojen etkenin izole edilmesi ve tanımlanması en az 3 gün sürmektedir. Bu nedenle dışkı kültürü klinik tanıyı doğrulamak amacıyla yapılmalıdır ve gerekli hallerde tedavi kültür sonuçları için ertelenmemelidir.

Bakteriyi Saptama ve Tanımlama

Klinik örnekte bakteriyi saptamak 5 genel kurala uyarak olur: (1) mikroskopi, (2) bakteriyel antijenlerin saptanması, (3) özgül bakteriyel nükleik asitlerin saptanması, (4) kültür ve (5) bakteriye karşı gelişen antikor cevabı (seroloji). Bu prosedürleri gerçekleştirmek için kullanılan özgül tekniklere daha önce değinilmiştir ve burada tekrar edilmeyecektir. Ancak, Tablo 19–2 Bölüm 21'den 46'ya kadar anlatılan organizmaların saptanmasında kullanılan prosedürlerin göreceli değerini sunmaktadır.

Organizmaları tanımlamak için pek çok yöntem olmasına karşılık, en sık kullanılan yöntemler organizmanın kültür ve biyokimyasal testler ile tanımlanmasıdır. Bu kitabı kullanan öğrencilerin biyokimyasal tanımlamanın detaylarıyla ilgilenmediklerine inanıyoruz. Bu konuyla ilgilenenlerin *Bailey and Scott*'un, *Diagnostic Microbiology* ve *ASM*'nin *Manual of Clinical Microbiology* kitaplarına başvurmalıdırlar. Tüm öğrenciler bilmelidir ki, ampirik antimikrobiyal tedavi, mikroskopik ve makroskopik inceleme ve seçilen hızlı biyokimyasal testlerle konulan ön tanı sayesinde başlatılabilir. Tablo 19-3'deki özgül örneklere başvurulabilir.

Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçları, enfekte eden organizmaya karşı etkili olan kemoterapötik ajanın seçilmesinde değerlidir. Test metotlarının standardize edilmesi ve sonuçların klinik değerini geliştirmek için çok fazla emek verilmiştir. Bu eforlara karşın, in vitro testler, belli koşullarda antimikrobiyalin mikroorganizma üzerindeki etkisini basitçe ölçmektedir. Antibiyotiğin seçimi ve hastalığın gelişimi değişik ve birbirini etkileyen pek çok faktöre bağlıdır, bunlar arasında antibiyotiğin farmakokinetik özellikleri, ilaç toksisitesi, klinik hastalık ve hastanın genel durumu sayılabilir. Dolayısıyla bazı "duyarlı" organizmaların enfeksiyonu sürerken, bazı "dirençli" organizmalar elimine edilebilir. Örneğin, aminoglikozidlerin hücre içine girebilmeleri için oksijen gerektiği için, anaerobik abselerde bu antibiyotikler etkisizdir. Benzer şekilde idrarda çok yüksek konsantrasyonlara çıkabilen bir antibiyotiğe karşı direnç bulunsa da, idrar yolu enfeksiyonu bu yüksek konsantrasyondaki antibiyotikle elimine edilebilir.

Klinik laboratuvarlarda antibiyotik duyarlılık testleri iki genel formda yapılmaktadır: sıvı besiyeri dilüsyon testi ve agar difüzyon testi. Sıvı besiyeri dilüsyon testinde antibiyotiğin nutrient bir besiyerinde seri dilüsyonu hazırlandıktan sonra konsantrasyonu standardize edilmiş bakteri ekilir. Bir gecelik inkübasyondan sonra antibiyotiğin, bakterinin üremesini inhibe ettiğin en düşük konsantrasyon **minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)** olarak kabul edilir. Agar difüzyon testinde konsantrasyonu standardize edilmiş bakteri agar besiyerinin yüzeyine yayılır, daha sonra antibiyotik emdirilmiş disk ya da şeritler aynı agarın yüzeyine

Tablo 19–2. Bakteri Saptama Yöntemleri

Organizma	Saptama Yöntemi				
	Mikroskopi	Antijen Saptama	Nükleik Asit Temelli Testler	Kültür	Antikor Saptama
Gram-Pozitif Koklar					
Staphylococcus aureus	A	B	C	A	D
Streptococcus pyogenes	B	A	A	A	B
Streptococcus agalactiae	B	B	B	A	D
Streptococcus pneumoniae	A	B	C	A	C
Enterococcus spp.	A	D	B	A	D
Gram-Pozitif Çomaklar					
Bacillus anthracis	B	C	B	A	D
Bacillus cereus	B	D	D	B	D
Listeria monocytogenes	A	D	D	A	D
Erysipelothrix rhusiopathiae	A	D	D	A	D
Corynebacterium diphtheriae	B	D	C	A	D
Corynebacterium, diğer spp.	A	D	D	A	D
Tropheryma whippelii	B	D	A	D	D
Aside Dirençli ve Kısmen Asite Dirençli Çomaklar					
Nocardia spp.	A	D	D	A	D
Rhodococcus equi	A	D	D	A	D
Mycobacterium tuberculosis	A	B	B	A	C
Mycobacterium leprae	B	D	D	D	B
Mycobacterium, diğer spp.	A	D	B	A	D
Gram-Negatif Koklar					
Neisseria gonorrhoeae	A	D	A	A	D
Neisseria meningitidis	A	B	D	A	D
Moraxella catarrhalis	A	D	D	A	D
Gram-Negatif Çomaklar					
Escherichia coli	A	B	C	A	D
Salmonella spp.	B	D	D	A	B
Shigella spp.	B	D	D	A	D
Yersinia pestis	B	C	B	A	C
Yersinia enterocolitica	B	D	D	A	B
Enterobacteriaceae, diğer genera	A	D	D	A	D
Vibrio cholerae	B	D	D	A	D

Devamı

Tablo 19–2. Bakteri Saptama Yöntemleri—devamı

Organizma	Saptama Yöntemi				
	Mikroskopi	Antijen Saptama	Nükleik Asit Temelli Testler	Kültür	Antikor Saptama
Vibrio, diğer spp.	B	D	D	A	D
Aeromonas spp.	B	D	D	A	D
Campylobacter spp.	B	A	D	A	D
Helicobacter pylori	B	A	C	B	A
Pseudomonas aeruginosa	A	D	D	A	D
Burkholderia spp.	A	D	D	A	D
Acinetobacter spp.	A	D	D	A	D
Haemophilus influenzae	A	B	C	A	D
Haemophilus ducreyi	B	D	C	A	D
Bordetella pertussis	B	C	A	B	A
Brucella spp.	B	C	D	A	B
Francisella tularensis	B	C	D	A	B
Legionella spp.	B	A	B	A	B
Bartonella spp.	C	D	B	A	A
Anaeroblar					
Clostridium perfringens	A	D	D	A	D
Clostridium tetani	B	D	D	A	D
Clostridium botulinum	B	A	D	B	D
Clostridium difficile	B	A	B	B	D
Anaerobik gram pozitif koklar	A	D	D	A	D
Anaerobik gram pozitif basiller	A	D	D	A	D
Anaerobik gram negatif basiller	A	D	D	A	D
Spiral Şekilli Bakteriler					
Treponema pallidum	B	D	D	D	A
Borrelia burgdorferi	C	D	A	B	A
Borrelia, diğer spp.	A	D	D	B	D
Leptospira spp.	B	D	D	B	A
Mikoplazma ve Obligat Hücre - İçi Bakteriler					
Mycoplasma pneumoniae	D	C	A	B	A
Rickettsia spp.	B	D	C	D	A
Orientia spp.	B	C	C	C	A
Ehrlichia spp.	B	C	C	C	A

Devamı

Tablo 19–2. Bakteri Saptama Yöntemleri—devamı

Organizma	Saptama Yöntemi				
	Mikroskopi	Antijen Saptama	Nükleik Asit Temelli Testler	Kültür	Antikor Saptama
Anaplasma spp.	B	C	C	C	A
Coxiella burnetii	C	C	C	C	A
Chlamydia trachomatis	B	B	A	B	D
Chlamydophila pneumoniae	D	D	B	C	B
Chlamydophila psittaci	D	D	B	D	A

A: tanı için genellikle işe yarar testler; B: bazı koşullarda ya da hastalığın özgül formlarında işe yarar; C: tanı laboratuvarlarında kullanılmaz ya da sadece referans laboratuvarlarında kullanılır; D: genellikle işe yaramayan test.

Tablo 19–3. Kültürden İzole Edilen Bakterilerin Ön Tanısı

Organizma	Özellikler
Staphylococcus aureus	Kümelenmiş gram-pozitif koklar; büyük, β-hemolitik koloniler; katalaz-pozitif, koagülaz-pozitif
Streptococcus pyogenes	Uzun zincir yapmış gram-pozitif koklar; geniş β-hemolitik zon yapmış kücük koloniler; katalaz-negatif
Streptococcus pneumoniae	Kısa zincirler yapmış ya da çiftler şeklinde gram-pozitif koklar; küçük α-hemolitik koloniler; katalaz negatif, safrada eriyebilen
Enterococcus spp.	Kısa zincirler yapmış ya da çiftler şeklinde gram-pozitif kokla; α ya da nonhemolitik koloniler; katalaz negatif, PYR-pozitif
Listeria monocytogenes	Küçük, gram pozitif çomaklar, küçük zayıf β-hemolitik koloniler; karakteristik hareket (takla atmak)
Nocardia spp.	Zayıf boyanan (Gram ve modifiye asit-fast) ince, filamantöz, dallı çomaklar; zayıf üreme; iğ şeklinde koloniler (gereal hif)
Rhodococcus equi	Zayıf boyanan (Gram ve modifiye asit-fast); başta dallanma göstermeyen çomaklar, eski kültürlerde koklar, yavaş üreme, pembe kırmızı koloni
Mycobacterium tuberculosis	Kuvvetli asit-fast çomaklar, yavaş üreme; pigmentsiz koloniler; özgül moleküler problarla tanımlanır.
Enterobacteriaceae	Kutupsal boyanan gram-negatif çomaklar (uçlarda daha yoğun); tipik tek hücreler; büyük koloniler MacConkey agarda üreme (laktozu fermente edebilir/etmeyebilir) oksidaz-negatif
Pseudomonas aeruginosa	Eşit boya alan gram-negatif çomaklar; tipik olarak çiftler halinde geniş yayılan yeşil floresanlı koloniler, genellikle β-hemolitik, meyvemsi koku (üzüm), MacConkey agarda üreme (nonfermenter)
Stenotrophomonas maltophilia	Eşit boya alan gram-negatif çomaklar, tipik olarak çiftler halinde, kanlı agarda lavanta/yeşil renkte; MacConkey agarda üreme; oksidaz negatif
Acinetobacter spp.	Büyük, tekli ya da çiftli duran gram-negatif kokkobasil; kristal violeyi tutabilir ve yağ gibi görünür, gram-pozitif çiftli koklar, kanlı agar ve MacConkey agarda üreme (laktozu okside edebilir ve zayıf mor görülebilir); oksidaz negatif
Campylobacter spp.	İnce, kıvrık, gram-negatif çomaklar S şeklinde çiftler halinde, Campylobakter için çok yüksek seçici besiyerinde üreme; rutin besiyerlerinde ürememe (Kanlı, çikolata, MacConkey agar)
Haemophilus spp.	Küçük, gram-negatif kokkobasiller tek tek durur, çikolata agarda ürer ama kanlı ya da MacConkey agarda üremez; oksidaz pozitif
Brucella spp.	Çok küçük, gram-negatif kokkobasiller, tek tek durur yavaş ürer, MacConkey agarda üreme yok, biohazard

Devamı

Tablo 19–3. Kültürden İzole Edilen Bakterilerin Ön Tanısı—devamı

Organizma	Özellikler
Francisella spp.	Çok küçük, tek tek duran gram-negatif kokkobasiller; yavaş üreme, kanlı ya da MacConkey'de üreme yok; biyohazard
Legionella spp.	Zayıf boyanan, ince gram-negatif çomaklar; yavaş üreme; özgül ağarda üreme; kanlı, çikolata ya da MacConkey agarda üreme yok
Clostridium perfringens	Büyük, dikdörtgen çomaklar, sporları gözlenmez, hızlı üreme ve yayılan kolonilerde çift hemoliz zonu (dışta büyük α hemoliz, içte β hemoliz); zorunlu anaerob
Bacteroides fragilis grup	Zayıf boyanan, pleomorfik (değişen büyüklükte) gram-negatif çomaklar, safra ile uyarılan hızlı büyüme, zorunlu anaerob

yerleştirilir. Bir gecelik inkübasyondan sonra, diskin ya da şeritin etrafında üremenin inhibe olduğu bir alan gözlenir. Bu alanın büyüklüğü antibiyotiğin aktivitesiyle orantılıdır, ne kadar büyükse, mikroorganizma o antibiyotiğe o kadar duyarlıdır. Agar diffüzyon testlerinin standardizasyonu ile inhibisyon alanı MİK değerine karşılık gelir.

Sıvı besiyeri dilüsyon testleri önceden test tüplerinde yapılmaktaydı ve çok zahmetliydi. Şimdilerde ticari olarak hazırlanmış sistemler ulaşılabilir olmuştur. Antibiyotik dilüsyonları önceden hazırlanan mikro plaklara inokülasyon ve sonrasında MIK'lerin değerlendirmesi otomatik olarak yapılmaktadır. Bu sistemlerin dezavantajları, antibiyotiklerin üretici tarafından seçilmiş olması ve her bir antibiyotiğin dilüsyon sayısının kısıtlı olmasıdır. Bu nedenle yeni bir antibiyotiğin sonuçları alınamamaktadır. Difüzyon testleri de zahmetlidir ve zon çaplarının değerlendirilmesi subjektif olabilir, ancak her antibiyotik test edilebilir. Her iki testin de klinikle uyumu eşdeğerdir ve seçim pratik uygulamalara göre yapılmalıdır.

Sorular

1. Sepsisteki hastadan alınan kandan mikroorganizma saptanmasını etkileyen en önemli faktör nedir?
2. Bakteriyel farenjit yapan önemli organizmalar hangileridir?
3. Alt solunum yolu örneğinin kalitesini ölçmek için hangi kriter kullanılmalıdır?
4. Ek sık görülen ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açan üç bakteriyi saptamak için hangi yöntemler kullanılır?

Kaynakça

Forbes B, et al: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed. St Louis, Mosby, 2007.

Mandell G, Bennett J, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. New York, Churchill Livingstone, 2005.

Murray P, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

20

Antibakteriyel Ajanlar

Çeviren: Derya Aydın

Bu bölümde en sık kullanılan antibakteriyellerin etki mekanizmaları ve spektrumlarına genel bir bakış atılacak ve bakteriyel direncin sık görülen mekanizmaları tanımlanacaktır. Bu konularla ilgili terminoloji Kutu 20-1'de özetlenmiş ve antibiyotik aktivitesinin temel mekanizma ve bölgeleri sırasıyla Tablo 20–1 ve Şekil 20-1'de verilmiştir.

1935 yılı sistemik bakteriyel enfeksiyonların kemoterapisi açısından önemli bir yıl olmuştur. O tarihlerde var olan antiseptikler mikroorganizma üremesini engellemek için lokal olarak kullanılmakla birlikte, sistemik bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkisizlerdi. 1935 yılında, bir boya olan prontosilin fareleri sistemik streptokok enfeksiyonundan koruduğu ve aynı enfeksiyona yakalanmış insanları tedavi ettiği gösterildi. Bunun hemen ardından prontosilin vücutta parçalanarak antibakteriyel etkisi olan p-aminobenzen sulfonamid'e (sülfonilamid) dönüştüğü bulundu. Bu tıpta yeni bir dönemin girildiğinin habercisi olan ilk "sulfa" ilaçtı. Mikroorganizmalar tarafından diğer mikroorganizmaların üremesini inhibe etmek üzere üretilen bileşikler (antibiyotikler) artık keşfedilmişti. Örneğin Alexander Fleming bir küf olan *Penicillium*'un stafilokokların çoğalmasını önlediğini saptayan ilk kişiydi. Bu küfün kültüründen konsantre hazırlandı ve antibakteriyel etkisi güçlü ve toksisitesi olmayan ilk antibiyotik, penisilin ortaya çıkarıldı. 1940 ve 1950'lerde streptomisin ve tetrasiklin hemen ardından da diğer aminoglikozidler, yarı sentetik penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar ve diğer antimikrobikler geliştirildi. Bütün bu antibakteriyel ilaçlar korunulabilir ve tedavi edilebilir enfeksiyon hastalıklarının spektrumunu genişletmiştir. Son yıllarda yeni antibakteriyel antibiyotiklerin geliştirilmesi yavaşlamışsa da ketolidler (örn. **telitromisin**), glisilsiklinler (örn. **tigesiklin**), lipopeptidler (**daptomisin**), streptograminler (**kinupristin-dalfopristin**) ve oksazolidinonlar (**linezolid**) gibi bazı yeni sınıf antibiyotikler kullanıma sunulmuştur.

Ne yazık ki yeni kemoterapötiklerin kullanıma sunulmasıyla bakteriler etkili bir şekilde direnç geliştirmektedirler. Bu nedenle öngörüldüğü gibi antibiyotikler bütün enfeksiyonları kapsayan sihirli bir iyileşme sağlayamamış, dahası enfeksiyonlara karşı kullanılan silahlardan sadece biri, her ne kadar en önemlisi olsa da, haline gelmiştir. Ayrıca direncin önceden tahmin edilememesi nedeniyle **ampirik tedavide** yapılacak ilk seçimde doktorların klinik deneyimlerine göre karar vermelerinin gerektiği de bilinmelidir. Özel bazı mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavi rehberleri ilgili bölümlerde tartışılacaktır.

Duvar Sentezinin İnhibisyonu

Antibiyotik etki mekanizmalarından en yaygın olanı bakteri duvar sentezi ile etkileşimdir. Hücre duvarına etkili antibiyotiklerin çoğu β-laktam antibiyotikler olarak sınıflandırılmıştır (örn. penisilinler, sefalosporinler, sefamisinler, karbapenemler, monobaktamlar, β-laktamaz inhibitörleri), çünkü ortak β-laktam halkası taşırlar. Bakteri hücre duvar sentezi ile etkileşen diğer antibiyotikler vankomisin, daptomisin, basitrasin ve antimikobakteriyeller izoniazid, etambutol, sikloserin ve etionamiddir.

β-laktam Antibiyotikler

Bakterilerin çoğunda hücre duvarının ana yapı maddesi peptidoglikan tabakadır. Temel yapı peş peşe sıralanmış *N*-asetilglukozamin ve *N*-asetilmuramik asit moleküllerinden oluşan 10–65 disakkarid içeren bir zincirdir. Bu zincirler peptid bağları ile çapraz bağlanarak bakteriyi saran sert bir kafes oluştururlar. Zincir ve çapraz bağların yapımı, geniş bir aile olan **serin proteazlar** üyesi bazı özel enzimlerce (örn. transpeptidazlar, transglikozilazlar, karboksipeptidazlar) katalize edilir. Bu düzenleyici enzimler **penisilin bağlayan proteinler (PBP)** olarak da bilinirler çünkü β-laktam antibiyotiklerin hedefidirler. Üremekte olan bakteri bu antibiyotiklerle karşılaşırsa antibiyotik bakteri hücre duvarındaki özel PBP'lere bağlanır ve peptidoglikan zincirlerin birleşmesini önler. Bunun sonucunda hücre duvarını

Kutu 20–1. Terminoloji

Antibakteriyel spektrum:

Antimikrobik ilacın etki gösterdiği bakterilerin çeşitliliği. **Geniş spektrumlu** antibakteriyel ilaç çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterileri inhibe ederken, **dar spektrumlu** ilaç sadece kısıtlı sayıda bakteriye etkilidir.

Bakteriyostatik etkinlik:

Antimikrobik ilacın mikroorganizmanın üremesini inhibe ettiği düzey. Bu düzey seri olarak sulandırılmış antibiyotiğin standart sayıda mikroorganizmaya karşı in-vitro olarak test edilmesiyle saptanır. Mikroorganizma üremesini inhibe eden en düşük konsantrasyon **minimum inhibitör konsantrasyon (MIC)** olarak adlandırılır.

Bakterisidal etkinlik:

Antimikrobiyal aktivitenin test edilen mikroorganizmayı öldürdüğü düzey. Bu düzey standart sayıda bakteriyi antibiyotik seri dilüsyonları ile in-vitro ortamda karşılaştırarak saptanır. Bakteri popülasyonunun %99,9'unu öldüren en düşük konsantrasyon **minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC)** olarak adlandırılır.

Antibiyotik kombinasyonları:

Antibiyotik kombinasyonları (1) ampirik tedavi veya polimikrobik enfeksiyonların tedavisinde antibakteriyel spektrumu genişletmek, (2) tedavi sırasında gelişebilecek dirençten korunmak, (3) sinerjistik öldürücü etkiyi yakalamak için kullanılabilir.

Antibiyotik sinerjizmi:

İki antibiyotiğin birlikte kullanıldıklarındaki bakterisidal etkilerinin tek tek kullanıldıklarındaki etkilerinden fazla olması

Antibiyotik antagonizması:

İki antibiyotik birlikte kullanıldıklarında birinin aktivitesinin diğeri tarafından engellenmesi (örn. aktivitelerin toplamının en aktif ilacınkinden düşük olması).

β-laktamaz:

β-laktam antibiyotiklerdeki β-laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotiği inhibe eden enzim. Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler için spesifik olan enzimler sırasıyla **penisilinazlar, sefalosporinazlar** ve **karbapenemazlar**dır.

yıkan otolizinler aktive olur ve bakteri hücre ölümü gerçekleşir. Bu nedenle β-laktam antibiyotikler genellikle bakterisidal etki gösterir.

Bakteriler β-laktam antibiyotiklere üç genel mekanizma ile direnç gösterirler: (1) antibiyotik ve hedef PBP arasındaki etkileşimden korunmak, (2) antibiyotiğin PBP'ye bağlanmasını modifiye etmek, (3) antibiyotiğin β-laktamaz tarafından hidrolizi. İlk direnç mekanizması sadece gram negatif bakterilerde (özellikle *Pseudomonas* türleri) görülür, çünkü bunlarda peptidoglikan tabakanın üzerinde dış membran bulunur. β-laktam antibiyotikler gram negatif çomakların içine dış membrandaki porlardan geçerek girerler. Por duvarını oluşturan proteinlerdeki (porin) değişimler kanalların boyut veya elektrik yüklerini değiştirebilir ve bu değişiklik antibiyotiğin hücreye girememesi ile sonuçlanır.

Direnç PBP'ye β-laktam antibiyotik bağlanmasını modifiye ederek de kazanılabilir. Bu (1) PBP aşırı üretimi (nadirdir), (2) yeni PBP oluşturma (örn. *Staphylococcus aureus*'da metisilin direnci), (3) var olan PBP'nin rekombinasyon (örn. *Streptococcus pneumoniae*'da penisilin direnci) veya nokta mutasyonu (örn. *Enterococcus faecium*'da penisilin direnci) ile modifikasyonu yolları ile olabilir.

Sonuç olarak bakteriler β-laktam antibiyotikleri inaktive eden β-laktamazlar üretebilir. İlginç olarak β-laktamazlar tıpkı PBP gibi aynı serin proteaz ailesindendirler. 200'den fazla farklı β-laktamaz tanımlanmıştır. Bunların bazıları, bütün β-laktamları da içerebilen, geniş bir spektrumda inaktivasyon yaparken, bazıları penisilinler (örn. penisilinazlar), sefalosporinler (örn. sefalosporinazlar) veya karbapenemler (örn. karbapenemazlar) için spesifik etki gösterebilirler. β-laktamazlarla ilgili daha geniş tartışmalar bu bölümün amacı olmamakla birlikte kısa bir tartışma β-laktam antibiyotiklerin sınırlarını anlamakta yardımcı olacaktır. Bir sınıflandırma şeması ile β-laktamazlar dört sınıfa ayırt edilmişlerdir (A-D). Sınıf A β-laktamazlar içinde en yaygın olanları SHV–1 ve TEM-1'dir, bunlar sık görülen gram negatif çomaklarda (örn. *Escherichia, Klebsiella*) bulunurlar ve sefalosporinlere minimal etkileri vardır. Ne yazık ki bu enzimleri kodlayan genlerdeki basit nokta mutasyonları sonucunda tüm penisilin ve sefalosporinlere etkili β-laktamazlar ortaya çıkmıştır. Bu enzimler **genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (ESBL)** olarak adlandırılırlar ve oldukça problem yaratırlar, çünkü mikroorganizmalar arasında geçebilen plazmidlerde kodlanırlar. Sınıf B β-laktamazlar çinko bağımlı metalloenzimlerdir ve sefamisinler ve karbapenemler dahil bütün beta laktam antibiyotikleri içeren geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. **Sınıf C β-laktamazlar** aslında sefalosporinazdırlar ve bakteri kromozomunda kodlanırlar. Bu enzimlerin ekspresyonu genellikle baskılanmıştır ancak bazı "indükleyici" β-laktam antibiyotiklerle karşılaşma veya enzimin sentezini kontrol eden genlerde mutasyon sonucu sentez başlayabilir. Bu sınıftaki β-laktamazların sentezinin başlaması oldukça problem yaratır, çünkü bu enzimler en güçlü ve geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı aktiftirler. Sınıf D β-laktamazlar özellikle gram negatif çomaklarda bulunurlar.

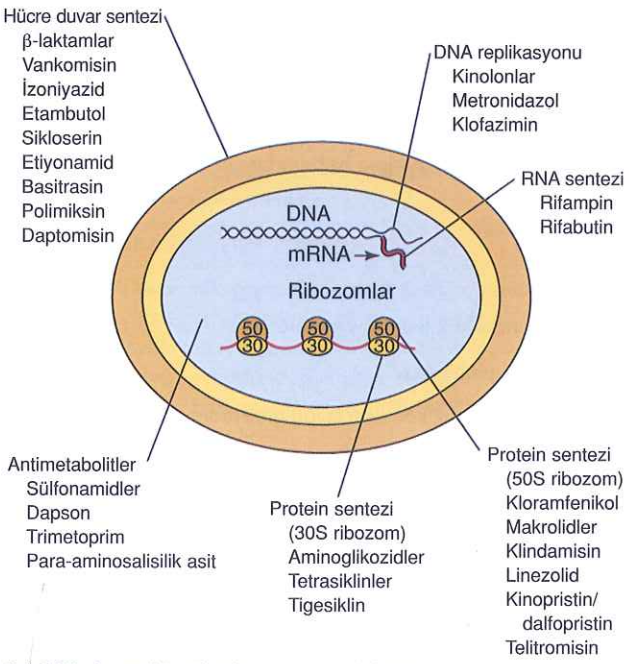
Penisilinler

Penisilinler (Tablo 20–2) son derece düşük toksisitesi olan oldukça etkili antibiyotiklerdir. Ana yapı *Penicillum cyrysogenum* küfünün kültüründen elde edilen 6-aminopenisilanik halkalı bir organik asittir. Eğer küf fermentasyon ile çoğaltılırsa çok miktarda 6-aminopenisilanik asid (tiyazolidin halkası ile birleşik β-laktam halkası) elde edilir. Bu ara ürünün biyokimyasal modifikasyonu

Tablo 20–1. Antibiyotiklerin Temel Etki Mekanizmaları

Antibiyotik	Etki
Hücre Duvarı Yıkımı	
Penisilinler Sefalosporinler Sefamisinler Karbapenemler Monobaktamlar	PBPlere ve peptidoglikan sentezinden sorumlu enzimlere bağlanırlar
β-laktam/β-laktamaz inhibitörü	β-laktamazlara bağlanarak β-laktamın enzimatik inaktivasyonunu önler
Vankomisin	Peptidoglikan katları arası çapraz bağları inhibe eder
Daptomisin	Sitoplazmik zarda depolarizasyon yaparak iyonik konsantrasyon gradyanını bozar
Basitrasin	Bakteri sitoplazma membranını ve peptidoglikan öncüllerin taşınmasını inhibe eder
Polimiksinler	Bakteri zarı inhibisyonu
İzoniyazid Etiyonamid	Mikolik asit sentezi inhibisyonu
Etambutol	Arabinogalaktan sentezi inhibisyonu
Sikloserin	Peptidoglikan katlar arası çapraz bağları inhibe eder
Protein Sentezi İnhibisyonu	
Aminoglikozidler	30s ribozomdan anormal peptid zincirlerinin erken ayrılmasına yol açarlar
Tetrasiklinler	30s ribozomda polipeptid uzamasını önlerler
Glisilsiklinler	30s ribozoma bağlanır ve protein sentezinin başlamasını önlerler
Oksazolidinon	50s ribozomda protein sentezinin başlamasını önler
Makrolidler Ketolidler Klindamisin Streptograminler	50s ribozomda polipeptid uzamasını önlerler
Nükleik Asit Sentezi İnhibisyonu	
Kinolonlar	DNA girazın α alt ünitesine bağlanır
Rifampin Rifabutin	DNA bağımlı RNA polimeraza bağlanıp transkripsiyonu önler
Metronidazol	Bakteri DNA'sını parçalar (sitotoksik etki yapar)
Antimetabolit	
Sülfonamidler	Dihidropiteorat ve folik asit sentezi inhibisyonu
Dapson	Dihidropiteorat sentezi inhibisyonu
Trimetoprim	Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ve folik asit sentezi inhibisyonu

DNA, deoksiribonükleik asit; PBP, penisilin bağlayan protein; RNA, ribonükleik asit



Şekil 20–1. Antibiyotik etkisinin ana hedef bölgeleri

sonucu elde edilen ürünler sindirim sisteminden emilimde artış, penisilinazlarca parçalanmaya direnç veya gram negatif bakterileri de içeren geniş etki spektrumu gibi özelliklere sahiptir.

Tablo 20–2. Penisilinler

Antibiyotikler	Etki spektrumu
Doğal penisilinler: benzilpenisilin (penisilin G), fenoksimetil penisilin (penisilin V)	β-hemolitik streptokokların tamamı ve diğer streptokok türlerinin çoğuna etkilidir; stafilokoklara sınırlı etkisi vardır; gram pozitif anaerobların çoğuna ve meningokoklara etkilidir; aerob ve anaerob gram negatif çomaklara zayıf etkilidir
Penisilinaza dirençli penisilinler: metisilin, nafisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin	Doğal penisilinlere benzer, farklı olarak stafilokoklara güçlü etkilidirler
Geniş spektrumlu penisilinler: aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin); karboksipenisilinler (karbenisilin, tikarsilin); üreidopenisilinler (piperasilin)	Gram pozitiflere etkinlik doğal penisilinlerle aynıdır; bazı gram negatif çomaklara etkilidir (en aktifleri piperasilindir)
β-laktamaz inhibitörlü β-laktam (ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonat, tikarsilin-klavulonat, piperasilin-tazobaktam)	Aktiviteleri doğal β-laktamlarla benzerdir, ek olarak β-laktamaz üreten stafilokoklar ve bazı gram negatif çomaklara artmış etkileri vardır; bütün β-laktamazları inhibe edemezler; en etkilileri piperasilin/tazobaktamdır.

Penisilin G mide asidi tarafından inaktive edildiği için tamamen absorbe edilmez. Bu nedenle, dar bir spektrumdaki duyarlı mikroorganizmaların yaptığı enfeksiyonlarda, asıl olarak damar içi yoldan kullanılır. Penisilin V aside daha dirençli olduğundan duyarlı mikroorganizmaların tedavisinde oral yoldan kullanımı tercih edilir. Metisilin ve oksasilin gibi **penisiliniza dirençli penisilinler** duyarlı stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. Ampisilin ilk **geniş spektrumlu penisilin** olmakla birlikte etkili olduğu gram negatif çomaklar özellikle *Escherichia, Proteus* ve *Haemophilus* ile sınırlıdır. Diğer penisilinler (örn. karbenisilin, tikarsilin, piperasilin) *Klebsiella, Enterobacter* ve *Pseudomonas* türlerini de kapsayan daha geniş etki spektrumuna sahiptir.

Bazı seçilmiş penisilinler **β-laktamaz inhibitörleri** ile kombine edilmişlerdir. β-laktamaz inhibitörleri (örn. klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam) tek başlarına daha az aktiflerken, bazı penisilinlerle (örn. ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin) kombine edildiklerinde β-laktamaz oluşturan bakteri enfeksiyonlarının bazılarında etkilidirler. İnhibitörler duyarlı bakteri β-laktamazlarına (hepsi bu inhibitörlerlere bağlanmamakla birlikte) geri dönüşümsüz bağlanır ve inhibe ederler, böylece kombine edildikleri ilaç bakteri hücre duvar sentezini bozar.

Sefalosporinler ve Sefamisinler

Sefalosporinler (Tablo 20–3) *Cephalosporium* küfünden izole edilen 7-aminosefalosporanik asitden (β-laktam halkası dihidrotiazin halkası ile birleşmiştir) elde edilen β-laktam

Tablo 20–3. Sefalosorinler ve Sefamisinlerden Örnekler

Antibiyotikler	Etki spektrumu
Dar spektrumlu (sefaleksin, sefalotin, sefazolin, sefapirin, sefradin)	Gram pozitif bakterilere etki oksasilin ile aynı; bazı gram negatiflere (örn. *E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis*) etkili
Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler (sefaklor, sefuroksim)	Gram pozitif bakterilere etki oksasilin ile aynı; *Enterobacter, Citrobacter* ve diğer *Proteus* türlerine karşı daha güçlü etkinlik
Genişlemiş spektrumlu sefamisinler (sefotetan, sefoksitin)	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere benzer aktivite fakat β-laktamazlara daha az duyarlı
Geniş spektrumlu (sefiksim, sefotaksim, seftriakson, seftazidim)	Gram pozitif bakterilere etki oksasilin ile aynı; gram negatiflere *Pseudomonas*'ı da içeren artmış etkinlik
Çok geniş spektrumlu (sefepim, sefpirom)	Gram pozitif bakterilere etki oksasilin ile aynı; gram negatiflere oldukça yüksek etkinlik

antibiyotiklerdir. Sefamisinler sefalosporinlerle oldukça benzerdirler fakat dihidrotiyazin halkasında sülfür yerine oksijen içerdikleri için β-laktamaz hidrolizine daha dayanıklıdırlar. Sefalosporinler ve sefamisinler penisilinlerle aynı etki mekanizmasına sahip olmakla birlikte daha geniş etki spektrumları vardır, çoğu β-laktamaza dayanıklıdırlar ve gelişmiş farmakokinetik özellikleri (örn. daha uzun yarılanma ömrü) vardır.

Ana antibiyotik molekülündeki biyolojik modifikasyonlar antibiyotiğin aktivite ve farmakokinetik özelliklerinde gelişme sağlayabilir. Sefalosporinler gram negatif bakterilere penisilinlerden daha etkilidirler. Bu etkinlik farklı kuşak sefalosporinlerde değişiklik gösterir. **Dar spektrumlu** birinci kuşak sefalosporinlerin aktivitesi özellikle *Escherichia coli, Klebsiella* türleri, *Proteus mirabilis* ve oksasiline duyarlı gram pozitif koklar ile sınırlıdır. **Genişlemiş** (expanded) **spektrumlu** ikinci kuşak sefalosporinlerin çoğunda spektrum daha geniştir ve bu antibiyotiklerin çoğu ek olarak *Haemophilus influenzae, Enterobacter, Citrobacter* ve *Serratia* türlerine ve *Bacteroides fragilis* gibi bazı anaeroblara da etkilidir. **Geniş** (broad) **spektrumlu** üçüncü kuşak sefalosporinler ve **genişletilmiş** (extended) **spektrumlu** olarak tanımlanan dördüncü kuşak sefalosporinler Enterobactericeae üyelerinin çoğu ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkilidir. Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler β-laktamazlara daha dayanıklıdırlar. Ancak gram negatif bakteriler çoğu sefalosporinler ve sefamisinlere (özellikle de β-laktamaz üretimini artırarak) hızla direnç geliştirerek bu ilaçların kullanımını riskli hale getirirler.

Diğer β-Laktam Antibiyotikler

Diğer sınıf β-laktam antibiyotikler (Tablo 20–4) **karbapenemler** (örn. imipenem, meropenem, ertapenem) ve **monobaktamlardır** (örn. aztreonam). Karbapenemler önemli ve sık reçete edilen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir ve bir kaç istisna dışında (örn. oksasiline dirençli stafilokokların tamamı, Enterobacteriaceae üyelerinin, *Pseudomonas* ve gram negatif çomakların bazıları için direnç bildirilmiştir) neredeyse bütün bakteri gruplarına etkilidir. Monobaktamlar ise dar spektrumlu antibiyotiklerdir ve sadece aerobik gram negatif bakterilere etkilidirler. Anaerob ve gram pozitif bakteriler ise dirençlidirler. Dar spektrumlu antibiyotiklerin avantajı hastanın normal koruyucu bakteri florasını yaygın olarak etkilemeden sadece duyarlı mikroorganizmaları tedavi edebilmeleridir. Bu avantajlarına rağmen monobaktamlar yaygın olarak kullanılmazlar.

Tablo 20–4. Diğer β-laktam Antibiyotikler

Antibiyotikler	Etki spektrumu
Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem)	Oksasiline dirençli stafilokoklar, çoğu *Enterococcus faecium* ve bazı gram negatif çomaklar (örn. bazı *Burkholderia, Stenotrophomonas* ve bazı *Pseudomonas*'lar) dışında çoğu aerob ve anaerob gram pozitif ve gram negatif bakteriye etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir
Monobaktam (aztreonam)	Bazı aerobik gram negatif çomaklara etkili fakat anaeroblara ve gram pozitif çomaklara etkisizdir

Glikopeptidler

Vankomisin, *Streptomyces orientalis*'den elde edilen ve gram pozitif bakteri hücre duvarında peptidoglikan sentezini bozan kompleks yapıda bir glikopeptiddir. Vankomisin pentapeptid yan zincirlerin D-alanin-D-alanin uçları ile etkileşime girerek peptidoglikan zincirleri arasında köprü oluşumunu engeller. Vankomisin oksasiline dirençli stafilokokların ve β-laktam antibiyotiklere dirençli diğer gram pozitif bakterilerin tedavisinde kullanılır. Molekülü dış membran porlarından geçmek ve peptidoglikan tabakaya ulaşmak için fazla büyük olduğundan gram negatif bakterilere etkisizdir. Ayrıca bazı mikroorganizmalar vankomisine doğal olarak dirençlidirler (örn. *Leuconostoc, Lactobacillus, Pediococcus* ve *Erysipelothrix*) çünkü pentapeptid uçları vankomisinle bağlanmayan D-alanin-D-laktat yapıdadır. Doğal direnç D-alanin-D-serin yapısında olan bazı enterokok türlerinde de bulunur (örn. *Enterococcus gallinarum, Enterococcus casseliflavus*). Bazı enterokok türlerinde (örn. *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*) de kazanılmış vankomisin direnci söz konusudur. Bu dirençten sorumlu olan ve aynı zamanda pentapeptid uçlardaki değişiklikleri kodlayan genler (özellikle *vanA* ve *vanB*) plazmidde taşınabilirler ve enterokok enfeksiyonları için vankomisin kullanımında ciddi bir çekince oluştururlar. Daha önemlisi çoklu direnç taşıyan bir konjugatif plazmiddeki transpozonda bulunan vankomisin direnç geni in-vivo olarak *E. faecalis*'ten çok ilaca dirençli *S. aureus*'a aktarılmıştır. Daha sonra *E. faecalis* plazmidinden ayrılan transpozon çoklu direnç taşıyan *S. aureus* plazmidi ile birleşmiştir. Bunun sonucunda konjugasyon yoluyla diğer stafilokoklara da geçebilecek olan bu *S. aureus* plazmidi β-laktamlar, vankomisin, aminoglikozidler ve diğer antibiyotiklere dirençli duruma geçmiştir. Bu direnç yaygınlaştıkça tıp pratiğinde yaratacağı zorlukların derinleşmesi beklenmektedir.

Lipopeptidler

Daptomisin *Streptomyces roseosporus*'un doğal ürünüdür ve sitoplazma zarına geri dönüşümsüz bağlanarak depolarizasyona ve

iyon değişiminde bozulmaya yol açar, bunların sonucunda hücre ölümü gerçekleşir. Gram pozitiflere güçlü etkisi olmakla birlikte gram negatifler daptomisine dirençlidirler çünkü ilaç hücre duvarından geçip zara ulaşamaz. Daptomisin çok ilaca dirençli stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklara (vankomisine dirençli enterokok kökenleri dahil) iyi etkilidir.

Polipeptidler

Basitrasin *Bacillus licheniformis*'den izole edilir ve gram pozitif bakterilerin (özellikle *Staphylococcus* ve A grubu *Streptococcus*) yol açtığı deri enfeksiyonlarının tedavisinde lokal olarak uygulanan ürünlerde (örn. kremler, yağlar, spreyler) kullanılan polipeptidlerin bir bileşimidir. Gram negatif bakteriler bu ilaca dirençlidirler. Basitrasin defosforilasyonu ve peptidoglikan öncüllerini sitoplazma zarından hücre duvarına taşıyan lipid taşıyıcıların yeniden kullanımını bozarak hücre duvar sentezini inhibe eder. Aynı zamanda bakteri stoplazmik zarında hasar yaratabilir ve ribonükleik asit (RNA) transkripsiyonunu inhibe edebilir. Basitrasine direnç büyük olasılıkla antibiyotiğin bakteri hücresine girememesi sonucu gelişir.

Polimiksinler, *Bacillus polymyxa*'dan elde edilen bir grup siklik polipeptiddirler. Bu antibiyotikler deterjanlarda olduğu gibi bakteri zarlarına bağlanır ve dış zardaki fosfolipid ve lipopolisakkaridlerle etkileşerek hücre geçirgenliğinde artış ve sonunda da hücre ölümüne yol açarlar. **Polimiksin B** ve **E (kolistin)** ciddi nefrotoksisite potansiyeli taşırlar. Bu nedenle kolistin bazı çok ilaca dirençli gram negatif çomak enfeksiyonlarında sistemik olarak kullanılsa da genel kullanımları dış kulak yolu, göz ve deri enfeksiyonları gibi lokalize enfeksiyonların yüzeyel tedavileri ile sınırlandırılmıştır. Oral olarak bağırsak dekontaminasyonunda kullanılabilirler. Gram pozitif bakterilerin dış membranları olmadığı için bu antibiyotikler gram negatif çomaklara karşı kullanılırlar.

İzoniazid, Etiyonamid, Etambutol ve Sikloserin

İzoniyazid, etiyonamid, etambutol ve sikloserin mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan duvara etkili antibiyotiklerdir. **İzoniyazid** (izonikotinik asit hidrazid–INH) aktif olarak çoğalmakta olan mikobakterilere bakterisidal etki yapar. Gerçek etki mekanizması bilinmemekle birlikte, mikolik asit sentezini etkilemektedir (uzun zincirli yağ asitlerinin desatürasyonu ve yağ asitleri ve hidroksi lipidlerin uzamasını önler). **Etiyonamid** bir INH türevidir ve o da mikolik asit sentezini bloke eder. **Etambutol** hücre duvarındaki arabinogalaktan ile etkileşime girerek ve **sikloserin** hücre duvarı sentez katalizörü olan D-alanin - D-alanin sentetaz ve alanin rakemaz enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler. Bu dört antibiyotiğe direnç özellikle bakteri hücresine girişin azaltılması ve hedef bölgelerin değiştirilmesi ile gelişir.

Protein Sentezinin İnhibisyonu

İkinci büyük antibiyotik grubunun etki mekanizması protein sentezi inhibisyonudur (bkz. Tablo 20–5).

Aminoglikozidler

Aminoglikozid antibiyotikler (Tablo 20–5) aminosiklitol halkaya glikozidik bağlarla bağlanmış amino şekerler içerir. Streptomisin, neomisin, kanamisin ve tobramisin *Streptomyces* türlerinden, gentamisin ve sisomisin *Micromonospora* türlerinden elde edilir. Amikasin ve netilmisin sırasıyla kanamisin ve sisomisinin sentetik türevleridir. Bu antibiyotikler bakteri dış membranı (gram negatiflerde), hücre duvarı ve sitoplazma zarını geçip sitoplazmada 30S ribozomal proteinlere geri dönüşümsüz bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe ederler. Ribozomlara bu bağlanma mRNA'nın ribozomdan erken ayrılmasına yol açar ve bunun sonucunda iki etki gelişir: haberci RNA (mRNA) yanlış okunacağı için anormal proteinler sentezlenir ve protein sentezi kesilir.

Aminoglikozidler ribozomlara geri dönüşümsüz bağlandıkları için bakterisidal etkirler ve birçok gram negatif (örn. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas, Acinetobacter*) ve bazı gram pozitif bakterilere bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. Sitoplazma zarından içeri geçiş aerobik, enerji gerektiren bir süreçtir, bu nedenle anaeroblar aminoglikozidlere dirençlidirler ve anaerobik ortamda (örn. abse) bulunan duyarlı mikroorganizmalar tedaviye cevap vermezler. Streptokoklar ve enterokoklar aminoglikozidlere dirençlidirler çünkü aminoglikozidler bu bakterilerin hücre duvarlarından geçemez. Bu bakterilerin tedavisinde hücre içine alımlarını kolaylaştırmak için aminoglikozidlerin yanında hücre duvarı sentez inhibitörü antibiyotiklerden (örn. penisilin, ampisilin, vankomisin) de vermek gerekir.

En yaygın kullanılan aminoglikozidler **amikasin, gentamisin** ve **tobramisin**dir. Her üçü de duyarlı gram negatiflerin yol açtığı sistemik enfeksiyonlarda kullanılırlar. **Amikasin** içlerinde en etkilisidir ve genellikle gentamisin ve tobramisine dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarına saklanır. **Streptomisin** kolay bulunmayan fakat tüberküloz, tularemi ve gentamisine dirençli streptokok/enterokok enfeksiyonlarının (penisilinle birlikte) tedavisinde kullanılır.

Aminoglikozidlerin antibakteriyel etkisine direnç dört yolla gelişebilir: (1) ribozoma bağlanma bölgesinde mutasyon, (2)

Tablo 20–5. Protein Sentezi İnhibitörleri

Antibiyotikler	Etki spektrumu
Aminoglikozidler (streptomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin)	Özellikle gram negatif çomak enfeksiyonlarında kullanılırlar; kanamisinin aktivitesi kısıtlıdır; tobramisin *Pseudomonas*'a gentamisinden biraz daha güçlü etkilidir; en etkilileri amikasindir; streptomisin ve gentamisin enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde hücre duvarına etkili antibiyotiklerle kombine edilirler; streptomisin mikobakteri ve bazı gram negatif çomaklara etkilidir
Aminosiklitol (spektinomisin)	*Neisseria gonorrhoeae*'ye etkili
Tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin)	Gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere (*Neisseria* ve bazı Enterobacteriaceae), mikoplazma, klamidya ve riketsiyalara etkili geniş spektrumlu antibiyotikler
Glisilsiklinler (tigesiklin)	Spektrum tetrasiklinlere benzer ancak gram negatif bakterilere ve hızlı üreyen mikobakterilere daha etkili
Oksazolidinon (linezolid)	Stafilokoklara (metisilin dirençli ve vankomisine orta dirençli kökenler dahil), *Enterococcus, Streptococcus,* gram pozitif çomaklar, *Clostridium* ve anaerob koklara etkili; gram negatif bakterilere etkisiz
Makrolidler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin)	Gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere, *Neisseria, Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Chlamydophila, Treponema* ve *Ricketsia*'ya etkili geniş spektrumlu antibiyotikler; klaritromisin ve azitromisin bazı mikobakterilere etkili
Ketolidler (telitromisin)	Etkinlikleri makrolidlere benzeyen geniş spektrumlu antibiyotikler; makrolidlere dirençli bazı stafilokok ve enterokoklara etkili
Linkozamid (klindamisin)	Gram pozitif kok ve anaeroblara etkili geniş spektrumlu antibiyotikler
Streptograminler (kinupristin-dalfopristin)	Asıl olarak gram pozitif bakterilere etkilidir; metisiline duyarlı ve metisiline dirençli stafilokoklar, streptokoklar, vankomisine duyarlı ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (*E. faecalis*'e etkisizdir), *Haemophilus, Moraxella* ve anaeroblara (*Bacteroides fragilis* dahil) iyi etkilidir; Enterobacteriaceae ve diğer gram negatif çomaklara etkisizdir

antibiyotiğin bakteri hücresine geçişinin azaltılması, (3) antibiyotiğin hücre dışına atılmasında artış, (4) antibiyotiğin enzimatik modifikasyonu. En sık görülen direnç mekanizması aminoglikozidlerin enzimatik modifikasyonudur. Bu, antibiyotiğin amino ve hidroksil gruplarına fosfotransferaz (APH, yedi tane tanımlanmıştır), adeniltransferaz (ANT, dört tane tanımlanmıştır) ve asetiltransferaz (AAC, dört tane tanımlanmıştır) enzimlerinin etkisiyle gerçekleşir. Aminoglikozidler arasındaki antibakteriyel etki mekanizması farklılıkları bu enzimlere duyarlılıklarındaki farklılıklarla tanımlanır. Bakterilerin diğer aminoglikozidlere direnç geliştirme mekanizmaları nadirdir. Bakteri ribozomunda değişiklikle gelişen direnç için bakteri hücresindeki ribozomal genlerde sistemik mutasyon gerekir. Antibiyotiğin hücre içine girişinin inhibisyonu ile gelişen direnç bazen *Pseudomonas*'da saptanmakla birlikte asıl anaerob bakterilerde görülür. Bu mekanizma bütün aminoglikozidlere düşük düzey çapraz dirence yol açar. Aminoglikozidlerin hücre dışına aktif olarak atılması nadirdir ve bütün gram negatif bakterilerde görülebilir.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler (bkz. Tablo 20–5) geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir ve 30S ribozomal alt ünitelere geri dönüşebilir olarak bağlanıp aminoaçil-transfer RNA (tRNA)'nın 30S ribozom-mRNA kompleksine bağlanmasını bloke ederek bakteride protein sentezi inhibisyonuna yol açarlar. Tetrasiklinler (örn. **tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin**) *Chlamydia, Mycoplasma* ve *Rickettsia* türleri ve diğer bazı özel gram pozitif ve gram negatif bakterilerin tedavilerinde etkilidirler. Bütün tetrasiklinler benzer etki spektrumuna sahiptirler, aralarındaki asıl farklılık farmakokinetik özellikleridir (doksisiklin ve minosiklin kolay emilirler ve

yarılanma ömürleri uzundur). Tetrasiklinlere direnç antibiyotiğin bakteri hücresi içine girişinin azalması, hücre dışına aktif atılımının artması, ribozomal hedefte değişiklik veya antibiyotiğin enzimatik modifikasyonu yolları ile gelişebilir. Dış membran por proteini OmpF'yi kodlayan kromozomal gende mutasyon tetrasiklinlere ve aynı zamanda diğer antibiyotiklere (örn. β-laktamlar, kinolonlar, kloramfenikol) düşük düzeyde dirence yol açabilir.

Araştırmacılar farklı bakterilerde tetrasiklinlerin hücre dışına aktif atılımını kontrol eden çeşitli genler saptamışlardır. Bu en sık görülen direnç nedenidir. Tetrasiklinlere direncin diğer bir yolu da 30S ribozomu koruyan elongasyon faktörlerine benzer proteinler sentezlemektir. Bu sayede antibiyotik ribozoma bağlanabilmekte fakat protein sentezi kesintiye uğramamaktadır.

Glisilsiklinler

Tigesiklin bu antibiyotik sınıfının ilk temsilcisidir ve yarı sentetik bir minosiklin türevidir. Tetrasiklinlerle aynı şekilde protein sentezini inhibe eder. Tigesiklinin ribozoma bağlanma afinitesi daha yüksektir ve hücreden atım ve enzimatik modifikasyon mekanizmalarından daha az etkilenir. Etki spektrumları gram pozitif, gram negatif ve anaerobları kapsayacak şekilde geniş olmakla birlikte *Proteus, Morganella, Providencia* ve *Pseudomonas aeruginosa* genellikle dirençlidir.

Oksazolidinonlar

Oksazolidinonlar dar spektrumlu antibiyotiklerdir ve kullanımda olan üyeleri **linezolid**'dir. Linezolid protein sentezinin başlamasını, tRNA, mRNA ve ribozomu içeren başlangıç kompleksi ile etkileşerek inhibe eder. İlaç 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak tRNA bağlanma alanının şeklini bozar ve böylece 70S başlangıç kompleksinin oluşumu önlenir. Bu benzersiz mekanizma nedeniyle diğer protein inhibitörleriyle çapraz direnç gelişmez. Linezolid bütün stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar (penisilin, vankomisin ve aminoglikozidlere dirençli kökenler dahil) üzerinde etkilidir. Linezolid genellikle tedavisi güç olan çok ilaca dirençli enterokok enfeksiyonlarına saklanır.

Kloramfenikol

Kloramfenikol tetrasiklininkine benzer geniş bir etki spektrumuna sahiptir fakat ABD'de sık kullanılmaz. Bu kısıtlı kullanımın nedeni bakteriyel protein sentezi ile olan etkileşimindedir, ilaç insan kemik iliği hücrelerinde protein sentezini durdurur ve aplastik anemi (tedavi görenlerin 1/24.000'inde) gibi kan diskrazilerine yol açabilir. Kloramfenikol bakteriyostatik etkisini 50S ribozomal alt ünitenin peptidil transferaz bölümüne geri dönüşümlü olarak bağlanarak ve böylece peptid uzamasını bloke ederek yapar. Kloramfenikole direnç plazmidde kodlanan ve kloramfenikolün 3-hidroksi grubunun asetilazisyonunu katalize eden kloramfenikol asetiltransferaz içeren bakterilerde gözlenir. Sonuçta oluşan ürün 50S alt üniteye bağlanamaz. Daha nadir olarak kromozomal mutasyonlar dış membran porin proteinlerinde değişiklik yaparak gram negatif bakterileri daha az geçirgen hale getirirler.

Makrolidler

Makrolid antibiyotikler için model olan **eritromisin**, *Streptomyces erthyreus*'dan elde edilir (bkz. Tablo 20–5). Bu sınıf antibiyotiklerin temel yapısı dezozamin ve kladinoz isimli iki şeker bağlanmış olan makrosiklik lakton halkasıdır. Makrolid yapının modifikasyonu ile **azitromisin** ve **klaritromisin** geliştirilmiştir. Makrolidler etkilerini 50S ribozomal alt ünitenin 23S rRNA'sına bağlanıp polipeptid uzamasını bloke ederek gösterirler. Makrolidlere dirençde en sık görülen mekanizma 23S ribozomal RNA'nın metilasyonu sonucunda antibiyotiğin bağlanmasının önlenmesidir. Diğer direnç mekanizmaları makrolidlerin enzimlerle inaktivasyonu (örn. esterazlar, fosforilazlar, glikozidaz) veya 23S rRNA veya ribozomal proteinlerde mutasyonlardır. Makrolidler geniş etki spektrumu olan bakteriyostatik antibiyotiklerdir. *Mycoplasma, Legionella* ve *Chlamydia*'ya bağlı solunum sistemi enfeksiyonlarının, ayrıca *Campylobacter* türleri ve penisiline allerjik hastalardaki gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. Gram negatif bakterilerin çoğu makrolidlere dirençlidirler. Azitromisin ve klaritromisin mikobakterilere (örn. *Mycobacterium avium* kompleks) bağlı enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadırlar.

Ketolidler

Ketolidler yarı sentetik eritromisin türevleridirler ve aside dirençli hale gelmeleri için modifiye edilmişlerdir. **Telitromisin** ABD'de kullanıma sunulan tek ketoliddir. Makrolidler gibi telitromisin de 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini önler. 23S rRNA veya ribozomal proteinlerdeki mutasyonlar dirence yol açar. Telitromisin stafilokoklar (eritromisine yapısal direnç gösteren kökenler hariç), *Streptococcus pneumoniae*, diğer solunum yolu patojenleri (örn. *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*), gram pozitif çomaklar ve bazı anaeroblara iyi etkilidir. *Bacteroides fragilis* ve aerob gram negatif çomakların çoğuna (örn. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas*) etkisizdir. Telitromisin hücre içi patojenlere (örn. *Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Chlamydophila*), *Rickettsia, Bartonella, Coxiella, Francisella* ve *M. avium*'a karşı da iyi etkilidir.

Klindamisin

Klindamisin (linkozamid antibiyotikler grubundadır) *Streptomyces lincolnensis*'den izole edilen linkomisinin türevidir. Kloramfenikol ve makrolidler gibi 50S ribozoma bağlanarak protein sentezini önler. Amino asit-açil-tRNA kompleksine bağlanarak peptidil transferazı inhibe eder. Stafilokoklar ve anaerobik gram negatif çomaklara etkili fakat aerobik gram negatif bakterilere genellikle etkisizdir. Bakteriyel direnç 23S ribozomal RNA'nın metilasyonu ile gelişir. Eritromisin ve klindamisin aynı enzimatik direnç mekanizmasını (plazmid geçişli de olabilir) indükledikleri için bu iki sınıf antibiyotik arasında çapraz direnç gözlenir.

Streptograminler

Streptograminler *Streptomyces* türlerince üretilen bir siklik peptid sınıfıdır. Bu antibiyotikler protein sentezini sinerjistik olarak inhibe eden iki komponentin, grup A ve grup B streptograminler, kombinasyonu şeklinde kullanılırlar. Bu sınıfta son zamanlarda kullanılan antibiyotik **kinupristin-dalfopristin**'dir. Dalfopristin 50S ribozomal alt üniteye bağlanır ve kinupristinin bağlanmasını kolaylaştıracak yapısal değişikliği başlatır. Dalfopristin peptid zincirinin uzamasını önler ve kinupristin sentezi tamamlanmamış proteinlerin ribozomdan salınımını başlatır. Bu kombine ilaç stafilokoklar, streptokoklar ve *E. faecium*'a *(E. faecalis*'e değil) etkilidir. Antibiyotiğin kullanımı özellikle vankomisine dirençli *E. faecium* enfeksiyonları ile sınırlandırılmıştır.

Nükleik Asit Sentezinin İnhibisyonu

Kinolonlar

Kinolonlar (Tablo 20–6) en yaygın kullanılan antibiyotik sınıflarındandır. Bakteride DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve tamiri için gereken DNA topoizomeraz tip II (giraz) veya topoizomeraz tip IV enzimlerini inhibe eden sentetik kemoterapötik ajanlardır. Gram negatif bakterilerde DNA giraz-A alt ünitesi, gram pozitiflerde ise topoizomeraz tip IV kinolonlar için ana hedeftir. Klinik pratikte ilk kullanılan kinolon **nalidiksik asit**'tir. Bu ilaç çeşitli gram negatif bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmış fakat hızla gelişen direnç kullanımdan uzaklaşmasına yol açmıştır. Günümüzde bu ilaç **siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin** ve **moksifloksasin** gibi yeni ve daha etkili kinolonlarla yer değiştirmiştir. İki halkalı kinolon çekirdeğinde yapılan değişiklik bu yeni kinolonları ortaya çıkarmıştır (**florokinolonlar** olarak tanımlanmışlardır). *Pseudomonas*, oksasiline dirençli stafilokoklar ve enterokoklarda hızla direnç gelişebilmekle birlikte, bu antibiyotikler gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı oldukça etkilidirler. Özellikle genişlemiş spektrumlu yeni kinolonlar gram pozitif bakterilere karşı bariz etki gösterirler.

Tablo 20–6. Kinolonlar

Antibiyotikler	Etki spektrumu
Dar spektrumlu (nalidiksik asit)	Bazı gram negatif çomaklara etkili; gram pozitiflere yeterli aktivite yok
Geniş spektrumlu (siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin)	Gram pozitif ve gram negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu antibiyotikler
Çok geniş spektrumlu (gatifloksasin, klinafloksasin, moksifloksasin, trovafloksasin	Önceki kinolonlarla kıyaslandığında gram pozitif bakterilere (özellikle streptokoklar ve enterokoklar) karşı artmış etkinlikleri olan geniş spektrumlu antibiyotikler; gram negatif çomaklara etkileri siprofloksasin ve benzeri kinolonlar gibidir

Kinolonlara direnç DNA giraz ve topoizomeraz tip IV yapısal genlerindeki kromozomal mutasyonlar ile gelişir. Diğer mekanizmalar ilacı aktif olarak uzaklaştıran dışa atım pompalarında artmış ekspresyon ve zar geçirgenliğini düzenleyen genlerdeki mutasyon sonucu ilacın hücre içine alımında azalmadır. Her bir mekanizma asıl olarak kromozom aracılıdır.

Rifampin ve Rifabutin

Rifampin, *Streptomyces mediterranei*'den elde edilen rifamisin B'nin yarı sentetik türevidir, DNA bağımlı RNA polimeraza bağlanıp RNA sentezinin başlamasını inhibe eder. Rifampin *Mycobacterium tuberculosis*'e bakterisidal etki gösterir ve stafilokoklar ve streptokoklar dahil gram pozitif koklara oldukça etkilidir.

Direnç çok çabuk gelişebileceği için rifampin genellikle bir veya daha fazla etkili antibiyotikle kombine edilir. Gram pozitif bakterilerde rifampin direnci RNA polimerazın b alt ünitesini kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişir. Gram negatif bakteriler, hidrofobik olan antibiyotiğin hücre içine girişinin azaltılması yoluyla, doğal dirençlidirler. **Rifabutin** rifamisin türevidir, etki spektrum ve mekanizması benzerdir. Özellikle *M. avium*'a etkilidir.

Metronidazol

Metronidazol ilk önce *Trichomonas vaginalis* vajinitinin tedavisinde oral yoldan kullanılmıştır. Bununla birlikte amöbyaz, giyardiyaz ve ciddi anaerobik bakteriyel enfeksiyonların (B. fragilis enfeksiyonları dahil) tedavisinde de etkili olduğu

bulunmuştur. Metronidazol aerobik veya fakültatif anaerobik bakterilere etkisizdir. Antimikrobiyal özelliği nitro grubunun bakteri nitroredüktazınca indirgenmesi sonucu ortaya çıkan, konak DNA'sını parçalayan sitotoksik ürünlere bağlıdır. Direnç antibiyotiğin hücre içine geçişinin azaltılması veya sitotoksik ürünlerin konak DNA'sı ile ilişkiye geçmeden önce elimine edilmesi yolları ile gelişir.

Antimetabolitler

Sulfonamidler *p*-aminobenzoik asit ile yarışmaya giren ve böylece bazı mikroorganizmaların gereksinim duyduğu folik asit sentezini önleyen antimetabolitlerdir. Memeli organizmalar folik asit sentezi yapmadıkları için (vitamin olarak gerekir) sülfonamidler memeli hücre metabolizması ile etkileşime girmezler. **Trimetoprim** diğer bir antimetabolittir ve dihidrofolat redüktazı inhibe edip dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşmesini engelleyerek folik asit metabolizmasını etkiler. Bu inhibisyon timidin, bazı pürinler, metiyonin ve glisin oluşumunu bloke eder. Trimetoprim sıklıkla sulfametoksazol ile kombine edilir ve böylece folik asit sentezinin iki basamağına etkili bir sinerjistik kombinasyon ortaya çıkmış olur. **Dapson** ve ***p*-aminosalisilik asit** de antifolatdırlar ve mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisinde etkili oldukları kanıtlanmıştır.

Sulfonamidler *Nocardia, Chlamydia* ve bazı protozoonlar gibi geniş bir gram pozitif ve gram negatif organizma yelpazesinde etkilidirler. Sulfisoksazol gibi kısa etkili sülfonamidler *E. coli* gibi duyarlı bakterilere bağlı üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde seçilecek ilaçlar arasındadırlar. Trimetoprim-sulfametoksazol birçok gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaya etkilidir ve akut ve kronik üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde seçilecek ilaçlar arasındadırlar. Bu kombinasyon aynı zamanda *Pneumocystis carinii*, alt solunum yollarının bakteriyel enfeksiyonları ve orta kulak iltihabı tedavisinde de etkilidir.

Bu antibiyotiklere direnç çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. *Pseudomonas* gibi bakteriler geçirgenlik bariyerleri yoluyla dirençlidir. Trimetoprim direnci dihidrofolat reduktaza azalmış afinite yoluyla gelişebilir. Ayrıca, ekzojen timidin kullanan bakteriler (örn. enterokoklar) de doğal olarak dirençlidir.

Diğer Antibiyotikler

Klofazimin mikobakteri DNA'sına bağlanan lipofilik bir antibiyotikdir. *M. tuberculosis*'e karşı oldukça etkilidir, *Mycobacterium leprae* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek ilaçlardandır ve diğer mikobakteri türlerine bağlı enfeksiyonların tedavisinde sekonder antibiyotik olarak önerilmektedir.

Pirazinamid (PZA) *M. tuberculosis*'e, fagolizozomun içinde olduğu gibi, düşük pH'da etkilidir. Antibiyotiğin etkin formu olan pirazinoik asit, PZA karaciğerde hidrolize edildiğinde ortaya çıkar. PZA'nın etki mekanizması bilinmemektedir.

Sorular

1. Aşağıdaki antibiyotiklerin etki mekanizmalarını tanımlayınız:
   Penisilin, vankomisin, izoniyazid, gentamisin, tetrasiklin, eritromisin, polimiksin, siprofloksasin ve sulfametoksazol
2. Bakterilerin β-laktam antibiyotiklere direnç geliştirmede kullandıkları üç mekanizmayı söyleyiniz. Aşağıdaki dirençlerden sorumlu mekanizmalar nelerdir: -Stafilokoklarda oksasilin direnci -*Pseudomonas*'da imipenem direnci -*S. pneumoniae*'da penisilin direnci
3. Aminoglikozidlere direnç hangi üç mekanizma ile gelişir?
4. Kinolonlara dirençten hangi mekanizma sorumludur?
5. Trimetoprim ve sulfonamidlerin etki mekanizmaları arasındaki fark nedir?

Kaynakça

Bryskier A: Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals. Washington, DC, ASM Press, 2005.

Kucers A, Bennett NM: The Use of Antibiotics: A Comprehensive Review with Clinical Emphasis, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1989.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

Murray P, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

21

Stafilokoklar ve Benzer Gram-Pozitif Koklar

Çeviren: Nedim Sultan

Gram-pozitif koklar heterojen bir bakteri topluluğudur. Gram boyanma reaksiyonları, yuvarlak şekilleri ve endosporlarının bulunmayışı öne çıkan özellikleridir. Basit bir test ile belirlenebilen **katalaz** aktivitelerinin olup olmadığının belirlenmesi alt gruplarında bulunan değişik cinslerin ayırt edilmelerini sağlar. Katalaz, **hidrojen peroksidi** su ve oksijen gazına ayrıştıran bir enzimdir. Katalaz oluşturan koloni üzerine bir damla peroksit solüsyonu konacak olursa, oksijen gazı oluşmasına bağlı olarak hava kabarcıklarının olduğu görülür. Bu bölümde aerobik katalaz pozitif cinsler (örn: *Staphylococcus, Micrococcus* ve ilgili bakteriler) gözden geçirilecek, aerobik katalaz negatif cinsler (*Streptococcus, Enterococcus* ve ilgili bakteriler) bundan sonraki iki bölümde incelenecektir. Anaerobik gram pozitif koklar ise Bölüm 40'ta anlatılacaktır.

Staphylococcus cinsi ismini, bu gram pozitif kok hücrelerinin üreme esnasına bir üzüm salkımı görünümünde üremelerinden almıştır (Kutu 21–1, Şekil 21–1). Buna karşılık klinik örneklerde bakteriler tek tek, çiftler halinde veya kısa zincirler şeklinde görülebilirler. Stafilokokların çoğu 0,5–1,5 µm çapında, hareketsiz, fakültatif anaerobik (hem aerobik hem de anaerobik koşullarda üreyebilirler), yüksek konsantrasyonda tuz içeren besiyerlerinde (örn: %10 NaCl) ve 18–40°C aralıklarında üreyebilmektedirler. Bu bakteriler insanların deri ve muköz membranları üzerinde bulunabilmektedirler. Bu cins çoğu insanlarda bulunabilen 40 tür ve 24 alt tür içermektedir. Bazı türler spesifik olarak bazı ortamlarda bulunabilmektedirler. Örneğin *Staphylococcus aureus* insanda burun deliklerinde, *Staphylococcus capitis* yağ bezlerinin bulunduğu yerlerde (örn: alın), *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus hominis* apokrin bezlerin bulunduğu yerlerde (örn: koltuk altları) bulunurlar. Stafilokoklar insan için önemli patojenlerden olup deri, yumuşak doku, kemik, üriner sistem enfeksiyonlarını içeren ayrıca fırsatçı enfeksiyonlar gibi hayatı tehdit eden sistemik hastalıklara neden olmaktadırlar (Tablo 21–1). İnsan hastalıkları ile ilişkili olarak bilinen en yaygın türler ***S. aureus*** (cinsin en iyi bilinen ve en virülan üyesi), ***Staphylococcus epidermidis, S. haemolyticus, Staphylococcus lugdunensis*** ve ***Staphylococcus saprophyticus***'tur. **Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)** hastanede yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara ve son yıllarda sağlıklı çocuk ve yetişkinlerde hastane dışında da enfeksiyonlara neden olmaya başlayan en tehlikeli etkendir. *S. aureus* kolonileri, üreme esnasında oluşturdukları karotenoid pigment nedeniyle altın renginde görülür ve bu ismi bu nedenle almışlardır. Aynı zamanda insanda saptanan **koagülaz** enzimi oluşturan tek türdür. *S. aureus* kolonisi plazma ile karıştırıldığında, koagülaz bir serum faktörüne bağlanır ve fibrinojeni fibrine dönüştürerek pıhtı oluşumuna neden olur. Diğer stafilokok türleri koagülaz oluşturmaz ve buna bağlı olarak **koagülaz negatif stafilokoklar** olarak bilinirler.

Micrococcus cinsi içinde altı alt grup bulunur. ***Micrococcus*** ile birlikte ***Kocuria*** ve ***Kytococcus*** insan deri yüzeyine en sık kolonize olan cinslerdir. Bu koklar stafilokoklara benzerler ve koagülaz-negatif stafilokoklarla karıştırılabilirler. Her ne kadar fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirlerse de, bunların klinik örneklerden izolasyonları genellikle klinik olarak önem taşımayan kontaminasyonu gösterir. Bu bölümün bundan sonraki kısmında *Staphylococcus*'un özelliklerinin tanımlanması ve insan hastalıklarındaki rolleri ele alınacaktır.

Fizyoloji ve Yapı (Kutu 21–2, 21–3)

Kapsül ve Slime Tabakası

Stafilokokların çoğunda en dışta bir **polisakkarit kapsül** bulunur. *S. aureus* suşlarında 11 kapsül serotipi belirlenmiştir. Serotip 1 ve

Kutu 21–1. Önemli Stafilokoklar

Bakteri	İsim Kökeni
Staphylococcus	*staphyle*, "üzüm salkımı" *coccus*, "tanecik" veya "*dut*" (üzüm benzeri koklar)
S. aureus	*aureus* "altın sarısı" (altın sarısı ya da sarı)
S. epidermidis	*epidermidis* "dış deri" (en dış deri ya da epidermis)
S. lugdunensis	*Lugdunum*, bakterinin ilk izole edildiği Lyon, Fransa'nın Latince adı
S. saprophyticus	*sapros*, "çürük" *phyton*, "bitki" (Saprofitik ya da ölü dokuda üreme)

Tablo 21–1. Yaygın Stafilokok Türleri ve Yaptıkları Hastalıklar

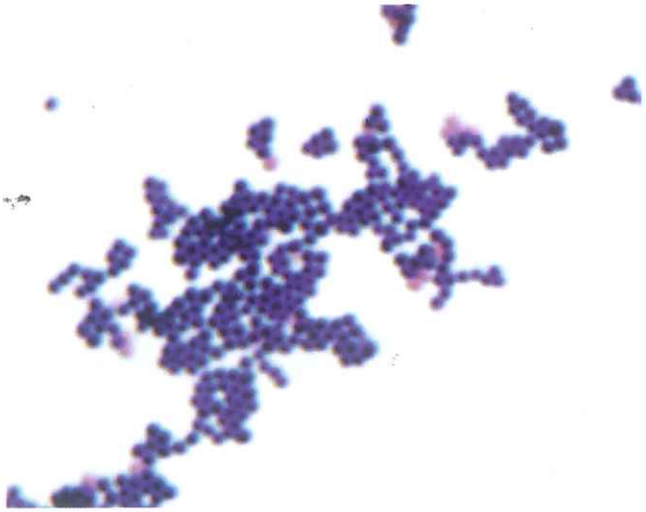
Stafilokok Türü	İlgili Hastalıklar
S. aureus	Toksine bağlı (besin zehirlenmeleri, haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu), cilt (karbonkül, fronkül, folikülit, impetigo, yara enfeksiyonları), diğer (bakteriyemi, endokardit, pnömoni, ampiyem, septik artrit)
S. epidermidis	Bakteriyemi, endokardit, cerrahi yara enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonları, katater, şant, prostetik cihaz ve peritoneal diyalizin fırsatçı enfeksiyonları
S. saprophyticus	Üriner sistem enfeksiyonları; fırsatçı enfeksiyonlar
S. lugdunensis	Endokardit, artrit, bakteriyemi, fırsatçı enfeksiyonlar ve üriner sistem enfeksiyonları
S. haemolyticus	Bakteriyemi, endokardit, kemik ve eklem enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, yara enfeksiyonları ve fırsatçı enfeksiyonlar

2, çok kalın bir kapsül ve mukoid-görünüşlü koloniler oluşturan ancak nadir olarak insan hastalıkları oluşturan tipler ile ilişkilidirler. Bunun aksine serotip 5 ve 7 insan enfeksiyonlarına en çok neden olan tiplerdir. Kapsül, bakteriyi polimorfonükleer lökositlerin fagositozunu engelleyerek korumaktadır. Gevşek bağlı ve suda çözünen film tabakası (**slime tabakası**) monosakkaritler, proteinler ve küçük peptidler içermekte ve stafilokokların çoğu tarafından farklı miktarlarda yapılmaktadır. Bu hücre dışı madde, özellikle avirülan koagülaz-negatif stafilokoklarda bulunur ve bakterileri korumak üzere dokulara ayrıca katater, greft, şant, prostetik kapak ve eklem gibi yabancı cisimlere tutunmasını sağlamaktadır.

Peptidoglikan ve İlgili Enzimler

Peptidoglikan, özellikle gram-pozitif bakterilerin hücre duvarının yarısını oluşturur. Peptidoglikan, glikan zincirlerinden oluşur ve 10–12 arası değişen *N*-asetilmuramik asit ile *N*-asetilglukozamin alt ünitelerinden oluşur. Oligopeptid yan zincirleri *N*-asetilmuramik asit alt ünitelerine bağlanır ve sonra peptid köprüleriyle çapraz bağlar yapar. Örneğin, *S. aureus*'ta glikan zinciri, bir oligopeptitteki L-lizin ile komşu oligopeptitteki D-alanin arasında pentaglisin köprüleriyle çapraz bağlanır. Gram negatif bakterilerden farklı olarak gram pozitif bakterilerde **çok sayıda çapraz bağlanmış katmanlar** bulunmakta ve hücreyi daha sağlam yapmaktadır. Peptidoglikan tabakasının yapımında görev alan enzimler **penisilin-bağlayan proteinler** adını alır ve penisilin ile diğer beta-laktam antibiyotiklerin hedefidirler. Metisilin ve benzeri penisilinlere direnç bir genin (*mec*A) kazanımıyla ilişkili olup bu gen yeni bir penisilin-bağlayan protein olan PBP2'yi kodlar. Bu protein penisilinlere bağlanmamasına karşılık enzimatik etkinliğini sürdürür (ayrıntılı bilgi için Tedavi Korunma ve Kontrol kısmına bakınız). ***mec*A geni**, stafilokoklarda kaset kromozom *mec* (SCC*mec*) üzerinde bulunur ve bu kasette beş gen sekansı (I-V tipleri) tanımlanmıştır. Bu bilgi daha önce hastane enfeksiyonları ile sınırlı iken günümüzde toplumda da bulunan ve stafilokok enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu olan **metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)** suşları ile uyumludur. Bu suşların çoğu SCC*mec* tip IV'e sahip olup bu tip çoğunlukla hastane enfeksiyonu etkeni MRSA suşlarında bulunmaz. Böylece eskiden sadece hastane enfeksiyonlarına neden olabilen bu suşlar topluma yayılmış ve yeni bir tehdit kaynağı olmuşlardır.

Peptidoglikan endotoksin benzeri bir etkiye sahip olup, endojen pirojen yapımını uyarmakta, komplemanı aktive etmekte, monositlerden interlökin–1 yapımını kamçılamakta ve PMN agregasyonuna (apse oluşumu için gerekli) neden olmaktadır.



Şekil 21–1. *Staphylococcus aureus*'un Gram boyalı görüntüsü

Kutu 21–2. Özet: *Staphylococcus aureus*

Biyoloji, Virulans ve Hastalıklar

Katalaz-pozitif, kümeler tarzında görülen gram-pozitif koklar
Tür özellikleri; koagülaz varlığı, protein A, N-asetilglukozamin içeren türe-spesifik ribitol teikoik asit (polisakkarit A)
Konak dokularına tutunmayı sağlayan ve fagositozdan koruyan yapısal komponentler, çok sayıda toksin ve hidrolitik enzimleri içeren virulans faktörleri (Tablo 21-2'ye bakınız)
Yaptıkları hastalıklar: toksine bağlı (gıda zehirlenmeleri, toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu) piyojenik (impetigo, folikulit, fronkül, karbonkül, yara enfeksiyonları) ve diğer sistemik hastalıkları kapsar.
Hastane ve toplum kökenli MRSA enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir problemdir.

Epidemiyoloji

Deri ve mukozal yüzeylerde normal florada bulunurlar.
Bakteri kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalır (kalın peptidoglikan tabaka varlığı ve dış membran yokluğuna bağlı).
Kişiden kişiye dokunma ile veya kontamine eşyalarla temasla bulaşma (yatak çarşafları, elbise gibi) olur.
Yabancı cisim (kıymık, dikiş, protez, katater gibi), cerrahi girişim ve normal florayı baskılayan antibiyotik kullanımı risk faktörlerini oluşturur.
Risk altındaki kişiler için spesifik hastalıklar; bebekler için (haşlanmış deri sendromu), intravasküler katateri olanlar (bakteriyemi ve endokardit), şantı olanlar (menenjit) ve solunum fonksiyon yetersizliği olan veya geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni) olanlar.
MRSA günümüzde toplum kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının en yaygın etkenidir.

Tanı

Mikroskopi, piyojenik enfeksiyonların tanısında yararlı iken bakteriyemi ve toksine bağlı enfeksiyonlarda kullanılmaz.
Seçici olmayan besiyerlerinde kültür yapıldığında stafilokoklar süratle üremektedir.
Kontamine örneklerden üretmek için seçici besiyerleri (mannitol-tuz agar gibi) kullanılabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seçilecek antibiyotikler oksasilin (veya diğer penisilinaza dirençli penisilinler) veya oksasiline dirençli stafilokoklar için vankomisin, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif olarak trimetoprim-sulfametaksazol, klindamisin, linezolid, daptomisin ya da kuinipristin-dalfopristin'dir.
Enfeksiyon odağı (apse gibi) bulunmalı ve boşaltılmalıdır.
Gıda zehirlenmesi olan hastalar için tedavi semptomatiktir (enfeksiyon kaynağı bulunursa gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır).
Yaraların doğru temizlenmesi ve uygun antiseptiklerin kullanılması enfeksiyonlara karşı korumaya yardımcı olur.
Ellerin yıkanması ve temas riski olan cilt yüzeylerinin örtülmesi tıbbi personelin korunması ve diğer hastalara enfeksiyonun taşınmasının önlenmesine yardımcı olur.

Teikoik Asitler

Teikoik asitler, hücre duvarının diğer majör komponentlerinden olup duvar kuru ağırlığının %30–50 sini oluşturmaktadırlar. Teikoik asitler **türe spesifik** olup, peptidoglikan tabakanın *N*-asetilmuramik asit ünitesine ya da sitoplazmik membranın lipitlerine kovalan olarak bağlanmış (**lipoteikoik asitler**) fosfat içeren polimerlerdir. Teikoik asitler zayıf immünojen olsalar da peptidoglikana bağlı olduklarında özgül antikor yanıtını uyarabilmektedirler. Bunlara karşı antikor yanıtının gösterilmesi sistemik stafilokok enfeksiyonlarının gösterilmesinde kullanılabilmekle beraber diğer tanısal testlerden daha az duyarlı olması nedeniyle pek kullanılmamaktadır (Laboratuvar Tanısı Bölümüne bakınız).

Protein A

S. aureus suşlarının çoğunun yüzeyi protein **A** (koagülaz negatif stafilokoklarda bulunmaz) ile sarılmıştır. Bu protein ya peptidoglikana ya da sitoplazmik membrana bağlıdır ve IgG_1, IgG_2 ve IgG_4'ün fc parçalarına bağlanmaya özel bir affiniteye sahiptir. Protein A taşıyan *S. aureus*, değişik antijenlere antikorların gösterilmesi için bir spesifik olmayan bir taşıyıcı gibi kullanılarak bazı serolojik testlerde kullanılmaktadır. Ayrıca protein A varlığının gösterilmesi *S. aureus* için spesifik bir **tanımlama testi** olarak kullanılabilmektedir.

Koagülaz

Stafilokoklarda çok sayıda protein tanımlanmıştır. *S. aureus* suşları çoğunlukla dış yüzeylerinde kümelenme faktörü (**clumping factor**) (aynı zamanda **bağlı koagülaz'**da verilmektedir) içermektedirler. Bu protein *S. aureus*'un önemli bir virulans faktörüdür. Bu protein önemli bir virulans faktörüdür. Fibrinojene bağlanarak onu çözünür fibrine dönüştürmekte ve stafilokokların kümelenmesine neden olmaktadır. Bu proteinin gösterilmesi *S. aureus* için primer bir **tanımlama testidir**.

Kutu 21–3. Özet: Koagülaz-Negatif Stafilokoklar

Biyoloji, Virulans ve Hastalıklar

Katalaz-pozitif, koagülaz-negatif, küme şeklinde görülen gram-pozitif koklar

Nispeten avirülan, oluşturdukları "slime" tabakası yabancı cisimlere (katater, yama, prostetik kapakçık ve eklemler, şantlar) tutunmayı kolaylaştırır fagositoz ve antibiyotiklere karşı koruma sağlar.

Endokardit, yabancı cisim enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarını içeren enfeksiyonlar yaparlar.

Epidemiyoloji

Deri ve muköz membranlar üzerinde normal insan florası olarak bulunurlar.

Kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalırlar.

Kişiden kişiye doğrudan temas ve kontamine çıkartılarla temas sonucu bulaşma, enfeksiyonların çoğu kişinin kendi taşıdığı bakterilerle olur.

Yabancı cisim takılan hastalar risk altındadır.

Bakteriler her yerde yaygın bulunur, coğrafik ve mevsimsel farklılık göstermezler.

Tanı

S. aureus enfeksiyonları gibidir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seçilecek antibiyotikler oksasilin (ya da diğer penisilinaza dirençli penisilinler) veya vankomisin (oksasiline dirençli suşlar için)

Tedavi başarısı için yabancı cismin sıklıkla çıkarılması gerekmektedir.

Doku hasarı ve immün kompleks oluşumunu önlemek için endokardit ve şant enfeksiyonlarının doğru tedavisi gereklidir.

Sitoplazmik Membran

Sitoplazmik membran protein, lipid ve az miktardaki karbohidratlardan yapılmıştır. Hücre için ozmotik bir bariyer görevi görmekte, hücrenin biyosentez ve solunum enzimlerini taşımaktadır.

Patogenez ve İmmünite

Stafilokok enfeksiyonlarının patolojisi bakterinin fagositozdan kaçabilmesi, konak dokularına tutunmayı sağlayan yüzey proteinlerini oluşturması, spesifik toksin ve hidrolitik enzimler oluşturabilmesine bağlıdır (Tablo 21–2).

Doğal İmmüniteye Karşı Direnç

Kapsüllü stafilokoklar normal non-immün serumdaki opsoninlere (IgG, kompleman faktörü C3) bağlanır, fakat **kapsül** bu opsoninleri maskeleyerek polimorfonükleer lökositlerin (PMN) fagositozunu önlemekte ve bakteriyi korumaktadır. Stafilokoklara karşı özgül antikorların bulunuşu durumunda C3'ün bakterilere tutunması artmakta ve fagosite edilmelerini sağlamaktadır. Hücre dışı **slime tabakası (slime layer)** da fagositozu engellemektedir. Protein A'nın immunoglobulinlere bağlanması da *S. aureus*'u antikora bağımlı immün klirense karşı korumaktadır. Hücre dışı **protein A**, antikorlarla bağlanarak immün kompleks oluşturmakta ve bu yolla konakta kompleman tüketimine yol açmaktadır. Teikoik asit ve yüzey proteinleri konağın matriks proteinlerine ve konak dokularına (fibronektin, fibrinojen, elastin ve kollajen gibi) bağlanmak için aderenste büyük önem taşırlar.

Tablo 21–2. *Staphylococcus aureus*'un Virulans Faktörleri

Virulans Faktörleri	Biyolojik Etkileri
Yapısal Elemanlar	
Kapsül	Kemotaksis, fagositoz ve mononükleer hücre infiltrasyonunu önler
Slime Tabakası	Yabancı cisimlere tutunmayı kolaylaştırır
Peptidoglikan	Osmotik sağlamlık verir, endojen pirojen yapımını uyarır (endotoksin-benzeri etki), lökositleri bölgeye çeker (apse oluşumu), fagositozu önler
Teikoik Asit	Fibronektine bağlanır
Protein A	IgG1, IgG2, IgG4 Fc reseptörüne bağlanarak antikora bağlı klirensi engeller, lökosit çekici ve kompleman karşıtı etkisi var.
Toksinler	
Sitotoksinler	Lökosit, eritrosit, fibroblast, makrofaj ve trombositler dahil bir çok hücre tipine toksik etki
Ekzfolyatif Toksinler (ETA, ETB)	Epidermisteki stratum granulosumda bulunan hücreler arası bağlantıları koparan serin proteazlardır.
Enterotoksinler	Süperantijendirler (T hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını uyarırlar), mast hücrelerinden inflamatuar mediatör salınımını uyarırlar, intestinal peristaltizmi ve sıvı kaybını arttırırlar, kusma ve bulantı oluştururlar.
Toksik Şok Sendrom Toksini-1	Süperantijendir (T hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını uyarır), endotel hücrelerinin dağılmalarına veya yıkımlarına yol açar
Enzimler	
Koagülaz	Fibrinojeni fibrine dönüştürür
Hyaluronidaz	Bağ dokusunda bulunan hyaluronik asidi parçalayarak bakterinin dokulara yayılmasını sağlar
Fibrinolizin	Fibrin pıhtısını çözer
Lipazlar	Lipidleri parçalar
Nükleazlar	DNA'yı parçalar

Adezyon Proteinleri

Teikoik asit ve yüzey proteinleri, konak dokuların (fibronektin, fibrinojen, elastin ve kollajen gibi) konak matriks proteinlerine bağlanmaları için önemlidirler. Bu yüzey bağlanma proteinleri stafilokoklarda hücre duvarı peptidoglikan tabakasına kovalent olarak bağlanırlar ve BMMTMYK (bağlanma matriks moleküllerini tanıyan mikrobiyal yüzey komponentleri) olarak tanımlanırlar.

Stafilokok Toksinleri

S. aureus, beş farklı sitolitik ya da membran yıkıcı toksin (alfa, beta, delta, gamma ve Panton-Valentine: P-V), iki eksfolyatif toksin (A ve B), sekiz enterotoksin (A-E, G-I) ve toksik şok sendrom toksin–1 (TSST–1) gibi çok sayıda toksin yapmaktadır. Sitolitik toksinler daha önce hemolizinler olarak tanımlanmış ancak bu yanlış bir isimlendirmedir. Çünkü ilk dört toksinin etkisi sadece kırmızı kan hücrelerine kısıtlı değildir ve P-V lökosidini eritrositleri parçalayamamaktadır. Sitotoksinler nötrofilleri parçalayabilmekte ve lizozomal enzimler açığa çıkarak dokulara zarar vermektedir. P-V lökosidini şiddetli akciğer ve cilt enfeksiyonları ile ilişkili bir sitotoksindir.

Eksfolyatif toksin A, enterotoksinler ve TSST–1 **superantijenler** olarak bilinen polipeptid sınıfının birer üyesidirler. Bu toksinler, makrofajlar üzerinde bulunan sınıf II histokompatibilite kompleks (MHC II) moleküllerine bağlanır ve bunlar özgül **T**-hücre (Cell) reseptörlerinden β subünitesinin **V**ariable **R**egionları (**VβTCR**) ile etkileşirler. Bunun sonucunda makrofajlardan (IL–1β ve TNF-α) ve T lenfositlerinden (IL–2, IFN-γ, ve TNF-β) yoğun bir şekilde sitokin salınımı gerçekleşir. TNF-α ve TNF-β salınımı, hipotansiyon ve şok gelişimi, IL–1β salınımı ise ateş gelişimi ile ilişkilidir.

Sitotoksinler

Alfa toksin, insan enfeksiyonlarına neden olan *S. aureus* suşlarının çoğu tarafından yapılan ve bakteri kromozomu ya da plazmidler tarafından kodlanabilen 33.000-Da'luk bir polipeptittir. Bu toksin, kan damarlarında bulunan düz kasların yanı sıra eritrosit, lökosit, hepatosit ve trombosit gibi birçok hücre tipine toksik etkilidir. Konak hücre membranlarının hidrofobik bölgelerine etki ederek 1–2 nm çapında porların oluşumuna neden olmaktadır. Hızlı bir şekilde K^+ atımı ve Na^+, Ca^{2+} ve diğer küçük moleküllerin alımına neden olarak hücrenin şişmesi ve parçalanmasına neden olur. Alfa toksinin stafilokok enfeksiyonlarında doku yıkımında rol oynayan önemli bir mediyatör olduğu düşünülmektedir.

Sfingomiyelinaz C adı da verilen **Beta toksin**, ısıya duyarlı 35.000-Da ağırlığında bir proteindir. İnsan ve hayvan enfeksiyonlarına yol açan *S. aureus* suşlarının çoğu tarafından yapılmaktadır. Bu enzim sfingomiyelin ve fosfatidilkoline spesifik olup eritrosit, fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi birçok hücre tipine toksik etkilidir. Duyarlı hücrelerde, hücre yüzeyindeki sfingomiyelin miktarının çokluğuna bağlı olarak hücre parçalanmasıyla sonuçlanabilecek düzeyde membran fosfolipidlerinin hidrolizini katalize etmektedir. Bu durum, değişik türlerde bu toksine duyarlılık düzeyinin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Delta toksin, *S. aureus* suşlarının çoğu ve diğer bazı stafilokoklar (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus* gibi) tarafından yapılan 3000-Da ağırlığında bir polipeptittir. Eritrosit ve diğer memeli hücrelerindeki hücre içi membran yapılarını etkileyen birçok hücre tipine oldukça geniş spektrumlu bir sitolitik aktiviteye sahiptir. Bu durum, bu toksinin deterjan benzeri bir etkiyle bir sürfaktan gibi hücresel membranlar üzerine toksik etki göstermesiyle ilgilidir.

Gamma toksin (*S. aureus* suşlarının çoğu tarafından yapılmaktadır) ve **P-V lökosidin** bikomponent bir toksin olup, S (yavaş ayrılan proteinler) parçası ve F (hızlı ayrılan proteinler) parçaları olmak üzere iki polipeptid zincirinden oluşmuştur. Üç S proteini (HlgA (hemolizin gamma A), HlgC, LukS-PV) ve 2F proteini (HlgB, LukF-PV) tanımlanmıştır. Bakteriler tüm bu proteinleri kodlayarak her iki toksini farklı altı toksin kombinasyonuyla yapabilmektedirler. Bu altı farklı toksinin tümü lökositleri ve makrofajları parçalayabilmektedir. Ama en güçlü hemolitik etkiyi HlgA/HlgB, HlgC/HlgB ve HlgA/LukF-PV göstermektedir. P-V lökosidin toksini (LukS-PV/LukF-PV) lökotoksik etkilidir ama hemolitik etki göstermez. P-V lökosidin toksini son yıllarda ilgi odağı olmuştur, zira hastane ortamında saptanan MRSA suşlarının en az %5'inde saptanırken, toplumdan kazanılmış enfeksiyon etkeni MRSA suşlarının tamamında bulunmaktadır. Bu nedenle bu toksin halen primer virulans faktörü ve bu suşların saptanmasında önemli bir işaret özelliğindedir. Hücrelerin P-V lökosidini tarafından parçalanması, por formasyonu ve daha sonra permeabilite artışına bağlı olarak katyonların ve osmotik dayanıklılığın kaybedilmesiyle olmaktadır.

Eksfolyatif Toksinler

Stafilokoklara bağlı haşlanmış deri sendromu (Staphylococcal scalded skin syndrome: SSSS) eksfolyatif toksin tarafından oluşturulan ve eksfolyatif dermatitis olarak tanımlanan bir hastalıktır. Bu toksinin *S. aureus* suşlarında bulunma prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmekle beraber genellikle %5 ile %10 arasında bir sıklıkta bulunmaktadır. Eksfolyatif toksinin iki formu (ETA ve ETB) tanımlanmış ve her ikisi de hastalık oluşturabilmektedir. ETA geni kromozom üzerinde bulunur ve ısıya dayanıklıdır, ETB ise plazmid tarafından kodlanır ve ısıya duyarlıdır. Bu toksinler **serin proteazlardır** ve stratum granulosum epidermis tabakasında hücreler arası köprüleri oluşturan hücre tutunma yapıları (desmosom) ailesinin bir üyesi olan desmoglein 1'i parçalarlar. Bu toksinler sitoliz ya da inflamasyonla ilişkili değildir ve hasta epidermiste ne stafilokok ne de lökosit bulunmaz (bu önemli bir tanı kriteridir). Epidermis, toksine maruz kaldıktan sonra koruyucu antikorlar gelişmekte ve toksik etki ortadan kalkmaktadır. SSSS küçük çocuklarda görülmektedir. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde çok seyrek rastlanmaktadır.

Enterotoksinler

Farklı enterotoksinlerden oluşan **stafilokok enetrotoksin** ailesi tanımlanmış olup bunlardan enterotoksin A gıda zehirlenmelerine en sık neden olan toksindir. Enterotoksin C ve D kontamine süt ürünlerinde bulunmakta, enterotoksin B ise psödomembranöz enterokolite neden olmaktadır. Diğer enterotoksinler hakkında daha az şey bilinmektedir. Enterotoksinler gıda kaynaklı hastalıklara neden olurlar, 100°C'de 30 dakika ısıtılmaya dayanırlar ayrıca gastrik ve jejunal enzimlerin hidrolizine karşı dirençlidirler. Bir gıda enterotoksin oluşturan stafilokok ile kontamine olup o gıdada toksin yapılmışsa gıdanın orta düzeyde ısıtılmasının ve yendikten sonra da mide asitlerinin koruyucu etkisi olamamaktadır. Bu toksinler *S. aureus* suşlarının %30 ile 50 si tarafından yapılmaktadır. Toksin etkisinin nasıl olduğu henüz anlaşılamamıştır. Bu toksinler süperantijen olup T hücrelerini spesifik olmayarak uyarmakta ve yoğun sitokin salınımına yol açmaktadırlar. Tipik histolojik değişiklikler, mide ve jejunum epitel ve lamina propria'sında nötrofil infiltrasyonu ve jejunumda brush border kaybı şeklinde olmaktadır. Mast hücrelerinden infalamatuvar mediyatörlerin salınımının, stafilokoka bağlı gıda zehirlenmelerinin tipik özelliklerinden biri olan kusmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Toksik Şok Sendrom Toksini–1

TSST–1, proteolize dayanıklı ve kromozom tarafından kodlanan 22.000-Da ağırlığında bir ekzotoksindir. Menstruasyonla ilişkili toksik şok sendromu (TSS) olaylarının %90'ından ve diğer formdaki TSS olgularının %50'sinden *S. aureus*'un sorumlu olduğu düşünülmektedir. Enterotoksin B ve nadiren enterotoksin C menstruasyon ile ilişkili olmayan TSS olgularının yaklaşık yarısından sorumlu bulunmaktadır. İn-vitro ortamda TSST-1'in oluşturulması için yüksek oksijen konsantrasyonu ve nötral pH gerekmektedir. Bu durum yara enfeksiyonlarında bu tablonun neden sık olarak ortaya çıkmadığını açıklamaktadır (apse çevresinde anaerobik ve asidik bir ortam bulunmaktadır). TSST–1, bir süperantijen olup sitokin salınımına neden olmakta, epitel hücrelerine düşük konsantrasyonlarda sızdığı halde yüksek düzeyli sitoksisiteye yol açmaktadır. TSST–1 mukozal bariyerlerden penetre olabilmekte ve bu nedenle vajina ya da yara gibi bir ortamda lokalize olduğu halde sistemik etki ile TSS tablosuna yol açabilmektedir. TSS'ye bağlı ölüm hipovolemik şok ve çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak meydana gelmektedir.

Stafilokok Enzimleri

S. aureus suşları bağlı ve serbest olmak üzere iki tipte **koagülaz** oluştururlar. Stafilokok hücre duvarına bağlı koagülaz, fibrinojeni çözünür fibrine dönüştürerek stafilokokların kümelenmesine neden olur. Hücre dışı serbest koagülaz ise benzer etkiyi globulin plazma faktörü (**coagulase reacting factor**) ile etkileşerek trombin benzeri bir madde olan stafilotrombin oluşturur. Bu faktör fibrinojenin çözünür fibrine dönüşmesini katalize eder. Koagülazın patojenitedeki etkisi henüz spekülatif olmakla beraber stafilokok absesi çevresinde bir fibrin tabakası oluşturmakta, enfeksiyonu lokalize etmekte ve bakterileri fagositozdan korumaktadır. Bazı diğer stafilokok türleri de koagülaz oluşturmaktadır, fakat bunlar insan enfeksiyonlarında sık karşılaşılmayan hayvan patojeni stafilokoklardır.

Stafilokoklar bunun dışında çeşitli enzimler oluştururlar. Bu enzimler konak doku komponentlerini parçalamakta ve bakterinin yayılmasını kolaylaştırmaktadırlar. **Hyaluronidaz**, bağ dokunun hücre olmayan matriksinde bulunan hyaluronik asidi parçalar. **Stafilokinaz** adı da verilen **fibrinolizin,** fibrin pıhtısını çözmektedir. *S. aureus* suşlarının tamamı ve koagülaz negatif stafilokokların %30'dan fazlası lipitleri parçalayan ve stafilokokların vücudun sebase dokularında barınmasını sağlayan birkaç farklı **lipaz** oluştururlar. *S. aureus*, aynı zamanda visköz DNA'yı hidrolize edebilen ısıya dayanıklı bir **nükleaz** oluşturur.

Epidemiyoloji

Stafilokoklar çok **yaygındırlar.** Tüm insanlarda deri üzerinde koagülaz negatif stafilokoklar bulunur ve *S. aureus*'un geçici kolonizasyonu nemli deri bölgelerinde sık olarak görülür. Yeni doğanların göbek kordonu kalıntısında, deri ve perianal bölgelerinde *S. aureus* kolonizasyonu sık olarak saptanır. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar aynı zamanda orofarinks, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemde bulunabilirler. Kısa süreli ya da uzun süreli *S. aureus* taşıyıcılığı büyük çocuklarda anterior **nazofarinkste** örofarinksten daha sık saptanır. Sağlıklı yetişkinleri yaklaşık %30'unda uzun süreli nazofarinks *S. aureus* taşıcılığı saptanır, hastanede yatan insanlarda, sağlık personelinde, ekzematöz deri hastalığı olanlarda, kötü amaçla (ilaç bağımlılığı) ya da tıbbi amaçla (insüline bağımlı diabet, allerji testleri için enjeksiyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları) sık iğne kullananlarda bu oran daha yükseklere çıkmaktadır. Bakterinin mukozal yüzeylere aderensi stafilokok hücre yüzey adezinleri tarafından sağlanmaktadır.

Stafilokokların deri ve nazofarinkste bulunması nedeniyle bu bakteriler sık olarak hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadırlar. Stafilokoklar yüksek sıcaklığa, dezenfektan ve antiseptik solüsyonlara duyarlı olmakla beraber kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmektedirler. Bakteriler duyarlı bireylere doğrudan temas ile veya eşyalarla temas (kontamine giysiler, yatak çarşafları gibi) ile bulaşırlar. Bu nedenle sağlık personelinin stafilokokları kendilerinden ya da diğer hastalardan yeni bireylere bulaştırmamak için el yıkama tekniklerini uygulamaları gereklidir.

MRSA suşları 1980'li yılların başlarında hızla hastanede yatan duyarlı bireyler arasında yayılmaya başlamış ve buna bağlı olarak stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde ve bu enfeksiyonlardan

Kutu 21–4. Stafilokokların Yaptığı Hastalıklar: Klinik Görünüm Özetleri

Staphylococcus aureus

Toksine-Bağlı Hastalıklar

Haşlanmış deri sendromu: Bebeklerde epitelyumun yaygın deskuamasyonu olup lezyonlarda lökosit yada bakteri bulunmaz.

Gıda zehirlenmeleri: Isıya-dayanıklı enterotoksinle kontamine gıdanın yenmesinden sonra aniden başlayan kusma, ishal ve karın krampları 24 saat içinde düzelir.

Toksik şok: Ateş, hipotansiyon ve yaygın eritematöz raşlarla birlikte bir çok sistemin intoksikasyonu olup doğru antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon odağının yok edilmemesi durumunda yüksek mortaliteye neden olur.

Süpuratif Enfeksiyonlar

Impetigo: Kırmızı zemin üzerinde içi iltihap dolu veziküller olan lokal deri enfeksiyonu

Folikulit: Kıl diplerini saran impetigo

Fronkül veya çıban: Büyük, ağrılı içi iltihap dolu cilt nodülü

Karbonkül: Sistemik hastalık bulgularıyla (ateş, titreme, bakteriyemi gibi) birlikte fronküllerin birleşmesi ve cilt altı dokulara kadar uzanan hastalık formu

Bakteriyemi ve endokardit: Enfeksiyon odağından bakterinin kana karışması, endokardit'te kalbin endotelyal tabakasında hasar var

Pnömoni ve ampiyem: Akciğerde apse ve konsolidasyon oluşması; yakın geçmişte pulmoner hastalık geçirenlerde, küçük çocuklarda ve yaşlılarda görülür; yeni tanımlanan şiddetli bir form olan, septik şokla birlikte görülen ve çok yüksek mortalitesi olan nekrotizan pnömoni

Osteomiyelit: Özellikle uzun kemiklerin metafiz bölgesinde görülen kemik yıkımı

Septik artrit: Eklem bölgesinde pürülan materyal toplanması, ağrı ve eklem bölgesinde kızarıklık

Koagülaz-Negatif Stafilokok Türleri

Yara enfeksiyonları: Travmatik yada cerrahi yaralarda kızarıklık ve iltihap bulunur, yabancı cisim enfeksiyonları *S. aureus* yada kaogülaz-negatif stafilokoklar tarafından oluşturulur.

Üriner sistem enfeksiyonları: Genç ve cinsel yönden aktif kadınlarda dizüri ve piyüri (*S. saprophyticus),* üriner katateri olan hastalarda (diğer koagülaz-negatif stafilokoklar), bakteriyemi sonrası bakterinin üriner sisteme yerleşmesi (*S. aureus*)

Katater ve şant enfeksiyonları: Katater ve şantın üzerinde bakteri filmi oluşmasına kronik inflamatuar yanıt (çoğunlukla koagülaz-negatif stafilokoklar)

Prostetik cihaz enfeksiyonları: Cihazların kronik enfeksiyonunda lokal ağrı ve cihazın mekanik yetersizliği olur (çoğunlukla koagülaz-negatif stafilokoklar yapar)

korunmada önemli değişiklikler olmuştur. MRSA enfeksiyonları toplumdaki sağlıklı bireyler arasında yaygın görülmese de 2003 yılında MRSA'nın yeni suşları ile toplumda deri enfeksiyon salgını ve şiddetli pnömoni vakaları görülmüştür. İlginç olanı bu bakterilerin hastanelerde dolaşan suşlardan farklı suşlar oluşuydu. Her ülkede saptanan bakterilerin genetik farklılığı bulunmaktadır. Dünyanın değişik yerlerinde birbirinden bağımsız ortaya çıkan bu MRSA suşlarının ortak özellikleri bulunmaktadır: (1) metisilin direncini kodlayan tip IV SCC*mec* kaseti, (2) Panton-Valentine lökosidin toksini ve (3) beta-laktamlar dışında kalan antibiyotiklerin çoğuna duyarlılık. Bu toplum kökenli MRSA suşlarının epidemiyolojik tipleri bulundukları ülke ile ilişkili olup (ABD'deki suşlarda pulse field gel electrophoresis genotip USA300 predominant suştur) değişik ülkelerde farklı tipler belirlenmektedir.

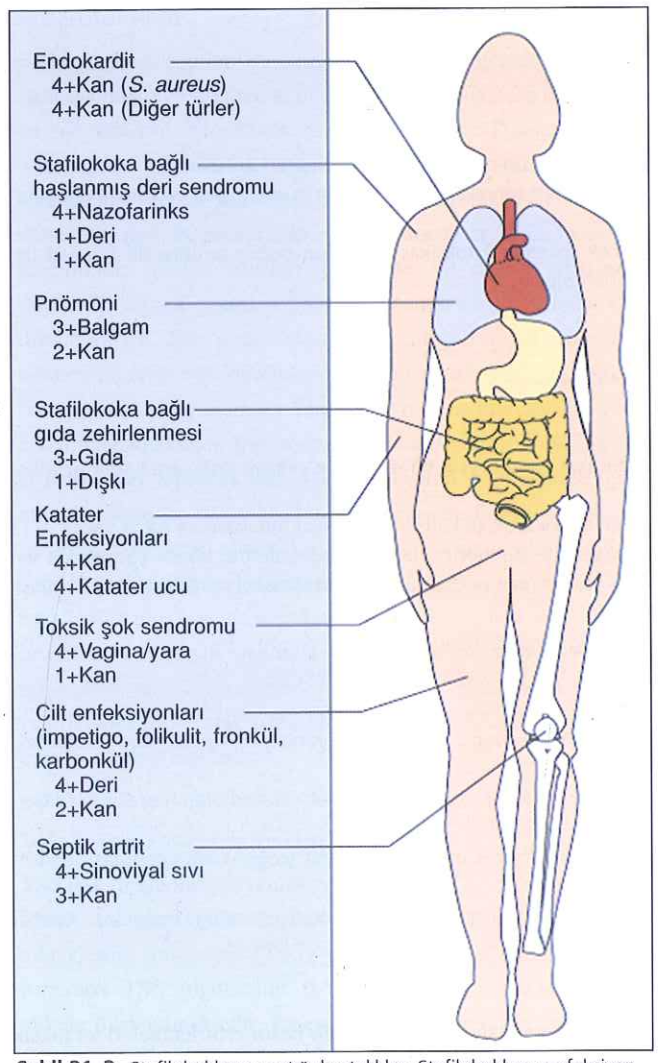
Klinik Hastalıklar (Kutu 21–4)

Staphylococcus aureus

S. aureus, ya toksin oluşturarak ya da dokulara yayılıp zarar vererek hastalık yapmaktadır. Bazı stafilokok hastalıkları sadece toksin etkisinin bir sonucu olarak (stafilokoklara bağlı haşlanmış deri sendromu, stafilokoklara bağlı besin zehirlenmeleri ve toksik şok sendromu gibi), diğer bazıları ise bakterilerin çoğalmasına bağlı olarak apse gelişimi ve doku yıkımına bağlı olarak (deri enfeksiyonları, endokardit, pnömoni, ampiyem, osteomiyelit, septik artrit gibi) ortaya çıkmaktadır (Şekil 21–2). Yabancı cisim varlığında (kıymık, kateter, şant, prostetik kapak ya da eklem) hastalık gelişimi için çok az sayıdaki bakteri yeterli olmaktadır. Aynı şekilde, doğuştan kemotaktik ya da fagositik cevap yetersizliği olan (Job-Bucley sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, kronik granulomatöz hastalık gibi) bireyler stafilokok enfeksiyonlarına çok daha duyarlıdırlar.

Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)

Gottfried Ritter von Rittershain, 1878 yılında 1 aydan küçük 297 bebekte büllöz eksfolyatif dermatit tanımlamıştır. Tanımladığı bu hastalık günümüzde **Ritter hastalığı** veya SSSS olarak bilinmektedir. Bu hastalık önce ağız çevresinde eritemle ani başlar (ağız çevresi kızarık ve inflame) ve 2 gün içinde tüm vücuda yayılır. Hafif dokunmayla deri soyulur (pozitif Nicolsky belirtisi) ve kısa sürede büyük büller veya **kutanöz kabarcıklar** gelişir daha sonra epiteliyum deskuamasyonu olur (Şekil 21–3). Kabarcıklar içinde berrak bir sıvı bulunur ancak bakteri ve lökosit



Şekil 21–2. Stafilokokların yaptığı hastalıklar. Stafilokokların enfeksiyon bölgesinden izolasyonu. 1, %10'dan az pozitif kültür; 2, %10-%50 arası pozitif kültür; 3, %50-%90 arası pozitif kültür; 4, %90'dan daha çok pozitif kültür.

Şekil 21–3. Stafilokoklara bağlı haşlanmış deri sendromu. (*Mendell ve ark.: Principles and Practice of Infectious Disease, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004'den alıntı*)

Şekil 21–4. Büllöz impetigo, stafilokoklara bağlı lokal haşlanmış deri sendromu formu. *(Edmond RT, Rowland HAK: A Color Atlas of Infectious Diseases. London, Wolfe, 1987'den alıntı)*

içermezler. Bu özellik hastalığın bakteri toksini ile oluştuğunu göstermektedir. Epitelyum 7–10 gün içinde toksine karşı antikor yapılmasıyla tamamen iyileşmektedir. Kızarıklık oluşmamakta ve sadece epidermisin en üst tabakası soyulmaktadır. Bu hastalık özellikle yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda görülmekte olup mortalitesi %5'ten azdır. Ölüm, soyulmuş deride meydana gelen sekonder bakteri enfeksiyonları nedeniyle olabilir. Yetişkinlerde bu tip enfeksiyonlar özellikle immün yetmezliği veya böbrek hastalığı olan bireylerde %60 gibi oldukça yüksek mortalite sıklığında görülür.

Büllöz impetigo; SSSS'nin lokalize formudur. Bu sendromda toksin oluşturan spesifik *S. aureus* suşları (faj tip 71 gibi) süperfisiyal deri kabarcıklarının oluşumu ile ilişkilidir (Şekil 21–4). SSSS'nin sistemik formundan farklı olarak bu hastalarda kabarcık sıvıları kültür pozitif sonuç verir. Bu hastalarda Nicolsky belirtisi olmayıp, eritem kabarcık sınırının ötesine geçmemektedir. Hastalık özellikle bebek ve küçük çocuklarda görülmekte ve çok bulaşıcıdır.

Stafilokoklara Bağlı Besin Zehirlenmeleri (Klinik Olgu 21–1)

Stafilokoklara bağlı besin zehirlenmeleri en sık görülen gıda kaynaklı hastalıklardan olup enfeksiyondan çok bir **zehirlenmedir**. Hastalık hastada bulunan bakterilerden çok gıdalarda bulunan toksinler tarafından oluşturulur. En sık rastlanan kontamine yiyecekler jambon, tuzlanmış domuz eti gibi **işlenmiş etler**, **muhallebili pastalar, patates salatası** ve **dondurmadır**. *S. aureus*'un tuzlanmış etlerde üreyebilmesi, yüksek konsantrasyondaki tuz yoğunluğunda üreyebilmesi yeteneğine bağlıdır. Bir hayvan rezervuarın önemli olduğu diğer birçok besin

Klinik Olgu 21–1. Stafilokoklara Bağlı Gıda Zehirlenmesi

Bu olgu CDC'nin Haftalık Morbidite ve Mortalite yayınında (MMWR 46,1189–1191, 1997) yayınlanmış ve stafilokoklara bağlı gıda zehirlenmelerinin bir çok özelliğini sergilemektedir. Bir emeklilik partisinde yemek yedikten 3–4 saat sonra toplam 18 kişi hastalanmıştır. En sık rastlanan bulgular bulantı (%94), kusma (%89) ve ishaldi (%72). Az sayıda kişide baş ağrısı ve ateş vardı (%11). Şikayetler ortalama 24 saatte sona ermiştir. Hastalık partide jambon yenmesine bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Pişirilmiş jambon'dan alınan örnek stafilokok enterotoksin tip A bakımından pozitif bulunmuştur. Gıdayı hazırlayan kişi jambonu evde pişirmiş, daha sonra jambonu işyerine götürmüş, jambon sıcakken dilimlenmiş ve sonra geniş bir plastik kapta folyo ile sarılarak buzdolabına kaldırılmıştır. Ertesi gün jambon soğuk olarak ikram edilmiştir. Jambon pişirilirken jambona bulaşmış bütün *S. aureus*'lar öldürülmüştür, ancak pişirmeden sonra jambon kontamine olmuş olmalıdır. Buzdolabına koyma işleminin gecikmesi ve bütün jambonun tek kapta saklanmış olması bakterinin çoğalmasına ve enetrotoksin üretmesine olanak sağlamıştır. Toksin A tipi insan hastalıklarında en sık karşılaşılan toksindir. Hastalığın hızlı başlaması kusma, bulantı ve ishalin kısa sürede sona ermesi bu hastalığın tipik özelliğidir. Jambon gibi tuzlu etlerin kontamine edilmemesi için dikkat edilmelidir. Çünkü gıdanın bir süre sonra tekrar ısıtılması ısıya dayanıklı toksini inaktive etmemektedir.

zehirlenmelerinden farklı olarak, stafilokoklara bağlı besin zehirlenmelerinde gıdanın bir insan taşıyıcı tarafından bulaştırılması söz konusudur. Gıda hazırlama işinde daha önce stafilokok deri enfeksiyonu olanların çalıştırılmaması koruyucu olabilirse de zehirlenmelerin yaklaşık yarısı asemptomatik nazofarinks taşıyıcılarından kaynaklanmaktadır. Stafilokokların gıdaya bulaştırılmasından sonra (aksırık ile ya da kontamine eller ile) gıdanın oda ısısında ya da ılık ortamda tutulması toksin yapımı için uygun ortam sağlar. Kontamine yiyecekte görüntü ve tad bozukluğu görülmez. Bundan sonra gıdanın ısıtılması bakterileri öldürse de **ısıya dayanıklı toksini** inaktive edememektedir.

Bulaşık gıdanın yenmesinden ortalama 4 saatlik bir kuluçka döneminden sonra toksine bağlı olarak hastalık ani ve hızlı bir şekilde başlar. Gıda ile alınan stafilokoklar toksin yapamayacağı için belirtiler genellikle 24 saatten önce sona ermektedir. Şiddetli kusma, ishal ve karın ağrısı ya da bulantı stafilokoklara bağlı besin zehirlenmelerinin tipik özellikleridir. Baş ağrısı ve terleme görülebilir ama ateş olmaz. Dışkı sulu ve kansız olup, su kaybına bağlı olarak dehidratasyon görülebilir.

Gıdanın hazırlanmasında eğer bakteriler ölmemişse, bulaşık gıda kültüründe toksin yapan bakteriler üretilebilir. Enterotoksinler, ısıya dayanıklı olduğundan bulaşık gıdalarda halk sağlığı laboratuvarlarında toksin testi yapılabilir. Ancak bu testler pek kullanılmamaktadırlar.

Tedavi, karın ağrısı, ishal ve su kaybının telafisi için yapılır. Antibiyotik tedavisi, hastalığın yapılmış toksine bağlı olması ve bakteri üremesine bağlı olmaması nedeniyle gerekli değildir. Nötralize edici antikorlar koruyucu etkiye sahip olmakla birlikte farklı enterotoksinler için kısıtlı bir çapraz koruma sağlarlar. Serolojik bakımdan farklı enterotoksinleri de kapsayacak şekilde oluşacak ikinci bir stafilokok gıda zehirlenmesi olayına karşı kısa süreli koruyucu bir bağışıklık gelişebilmektedir.

Belirli *S. aureus* suşları aynı zamanda klinik olarak sulu dışkı, karın krampları ve ateş ile seyreden **enterokolit'e** neden olabilmektedir. Bu hastalığa neden olan suşların büyük çoğunluğu hem enterotoksin A, hem de iki komponenten oluşan lökotoksin LukE/LukD'yi yaparlar. Enterokolit, özellikle normal kolon florasını baskılayarak *S. aureus* üremesine izin veren geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalarda görülmektedir. Stafilokok enterokolitinin tanısı daha sık olarak bu enfeksiyonu yapan (*Clostridium difficile* koliti gibi) etkenler dışlanarak kanıtlanmalıdır. Etkilenmiş hastaların dışkısında tipik olarak çok miktarda stafilokok saptanırken, normal gram-negatif bakteriler görülmez. Kolonik mukoza üzerinde beyaz ülserli plaklar ve dışkıda lökosit görülür.

Toksik Şok Sendromu (TSS; Klinik Olgu 21–2)

Bu hastalığın ilk salgını 1928 yılında Avusturalya'da saptanmış ve *S. aureus* ile bulaşık aşının uygulandığı 21 çocukta hastalık görülmüş, bunlardan 12'si ölmüştür. Elli yıl sonra J.K. Todd, yedi çocukta sistemik hastalık gözlemiş ve **Toksik Şok Sendromu** olarak isimlendirmiştir. Adet dönemindeki kadınlarda saptanan ilk TSS olguları ise 1980 yazında yayınlanmıştır. Bu yayından sonra özellikle kadınlarda saptanan TSS olguları giderek artan bir insidansla bildirilmeye devam etmiştir. Daha sonra TSST–1 yapan *S. aureus* suşlarının, yüksek emici vajinal tamponlarda hızla çoğalabildikleri ve toksin saldıkları bulunmuştur. Bu tamponların toplanmasından sonra özellikle adet dönemindeki kadınlarda bu

Klinik Olgu 21–2. Stafilokoklara Bağlı Toksik Şok Sendromu

Todd ve ark.ları (Lancet 2:1116–1118, 1978) "toksik şok sendromu" adı verdikleri bir çocuk hastalığının ilk araştırıcılarıdır. Tanımladıkları hastada, bu hastalığın bütün klinik özellikleri bulunmaktadır. İki günlük farenjit, vajinit, kusma ve sulu ishal şikayeti olan 15 yaşındaki kız çocuğu hastaneye başvurmuştur. Hasta geldiğinde ateşi ve hipotansiyonu vardı. Ayrıca tüm vücudu yaygın eritematöz raşlar ile kaplıydı. Laboratuvar test sonuçlarına göre asidoz, oliguri ve şiddetli trombositopeniye bağlı yaygın damar içi pıhtılaşması vardı. Akciğer radyografisinde görülen iki taraflı infiltrasyon "şok akciğeri" görüntüsünde idi. Hasta yoğun bakım ünitesine alınarak stabilize edildi ve 17 günlük bir dönemden sonra iyileşme oldu. 3.günde yüz, gövde ve ekstremitelerde deskuamasyon başladı, 14.günde avuç içi ve tabanda soyulma başladı. *S. aureus* izole edilen boğaz ve vajina kültürleri dışında kalan diğer tüm kültürleri negatif idi. Bu vaka TSS'nin başlangıcını, çoklu organ etkilenmesini ve uzun iyileşme periyodunu göstermektedir.

Şekil 21–5. Toksik şok sendromu. Cilt ve yumuşak doku tutulumu olan fatal bir enfeksiyon olgusu görülmektedir.

Şekil 21–6. Püstüler impetigo. Eritematöz bir zemin üzerinde kuru, kabuklanmış ve iltihap dolu veziküllerde içeren farklı gelişim safhalarındaki veziküllere dikkat ediniz. *(Emond RT, Rowland HAK: A Color Atlas of Infectious Diseases, London, Wolfe, 1987'den alıntı)*

hastalık insidansının süratle düştüğü görülmüştür. Halen A.B.D. de her yıl 150 den az TSS vakası görülmektedir. koagülaz negatif stafilokoklarında TSS yapabildikleri belirtilmişse de günümüzde bu hastalığın sadece *S. aureus* tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.

Bu hastalık, toksin oluşturan bir *S. aureus* suşunun vajen ya da yara yerine yerleşerek çoğalması ve salgıladığı toksinin kana geçmesi ile başlar. Toksin yapımı için aerobik bir atmosfer ve nötral pH gerekmektedir. Klinik tablo ateş, hipotansiyon ve yaygın maküler eritamatöz raşlar ile ani olarak başlamaktadır. Aynı zamanda bir çok organ ve sistem (santral sinir, gastrointestinal, hematolojik, karaciğer, kas sistemi, böbrek gibi) etkilenmekte avuç içi ve tabanlar dahil olmak üzere bütün deri pullanarak dökülmektedir (Şekil 21–5). Özellikle toksik şok sendromunun virülan formu **purpura fulminans**'tır. Bu hastalıkta geniş purpurik deri lezyonları, ateş, hipotansiyon ve yaygın damar içi pıhtılaşma görülür. Daha önceleri purpura fulminans'ın öncelikle *Neisseria meningitidis* enfeksiyonu ile ilgili geliştiği biliniyordu.

Etyolojisi gibi epidemiyolojisi de daha iyi anlaşılan bu hastalığın başlangıçtaki yüksek fatalite oranı günümüzde %5'lere kadar düşmüştür. Hastaların etkili antibiyotikle tedavi edilmemeleri durumunda hastalığın tekrar etme riski %65'e kadar çıkmaktadır. Serolojik çalışmalarda yetişkinlerde TSST-1'e karşı antikor varlığı %90'dan fazla bulunmasına karşılık, TSS hastalığı olanların %50 sinden fazlasının hastalık iyileştikten sonra yeterli koruyucu antikor oluşturamadıkları saptanmıştır. Bu korumasız hastalar **tekrarlayan hastalık** açısından büyük risk altındadırlar.

Cilt Enfeksiyonları

Yerel **piyojenik stafilokok enfeksiyonları** impetigo, folikülit, fronkül ve karbonkül gibi enfeksiyonlardır. **İmpetigo,** en çok küçük çocuklarda özellikle yüz ve ekstremitelerde görülen yüzeyel bir enfeksiyondur. Başlangıçta küçük makül (basık kırmızı leke) tarzında iken, sonradan kırmızı bir zemin üzerinde içi iltihapla dolu bir vezikül (püstül) gelişir. Püstülün yırtılmasından sonra kabuk gelişir. Aynı anda farklı safhalardaki veziküller sık olarak görülür ve daha sonra komşu deri bölgelerine sekonder yayılımlar görülür (Şekil 21–6). İmpetigo genellikle *S. aureus* tarafından oluşturulurken tek başına ya da *S. aureus* ile birlikte A grubu streptokoklarında neden olduğu olgular tüm olguların %20'sinde rastlanır.

Folikülit, kıl foliküllerinde görülen piyojenik bir enfeksiyondur. Folikül tabanı kızarık ve şişkin olup, epidermal yüzeyin altında az miktarda iltihap bulunur. Eğer olay göz kapağında ise **it dirseği** adını almaktadır. **Fronkül**, folikülitlerin birleşmesiyle meydana gelen geniş alana yayılmış, ağrılı, ölü ve nekrotik doku bulunan bir zemin üzerinde kabarık nodüller içeren bir lezyondur. Cerrahi insizyon sonrası ya da kendiliğinden direne olabilirler.

Karbonkül, fronküllerin kaynaşması ve enfeksiyonun derin subkutanöz dokulara kadar yayılmasıyla ortaya çıkar (Şekil 21–7). Lezyonda, genellikle çok sayıda sinüs ucu görülür. Folikulit ve fronkül bulunan hastaların aksine karbonkülü olan hastalarda bakteriyemi yolu ile diğer dokulara stafilokokların yayıldığını gösteren ateş ve titreme de görülmektedir.

Stafilokoklara bağlı **yara enfeksiyonları**, cerrahi girişim sonrası ya da travma sonrası, ciltte kolonize olmuş bakterinin yaraya bulaşması ile oluşmaktadır. Stafilokoklar, immün sistemi iyi çalışan bireylerde yarada bir yabancı cisim (dikiş, kıymık, kir) olmaksızın enfeksiyon yapamazlar. Enfeksiyon, ödem, kızarıklık, ağrı ve iltihap toplanması tarzında olmaktadır. Enfeksiyon yaranın yeniden açılıp yabancı cismin çıkarılması ve iltihabın

Şekil 21–7. *Staphylococcus aureus* karbonkülü. Bu karbonkül kaba ette 7–10 günlük bir zaman içinde gelişmiş ve antibiyotik tedavisi ile birlikte cerrahi drenaj gerektirmiştir. *(Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed.vol.2. St Louis, Mosby, 2004'den alıntı)*

boşaltılmasıyla kolaylıkla tedavi edilebilir. Eğer hastada ateş ve kırıklık gibi belirtiler varsa enfeksiyon *S. aureus*'a etkili antibiyotik verilmeksizin lokal uygulamalarla tam tedavi edilemez.

MRSA suşları, topluma yayıldıkları için günümüzde ABD'deki acil servislere deri ve yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle başvuranların çoğunda etken durumundadırlar. Bu problem, hastaların büyük çoğunluğunun başlangıçta penisilin, sefalosporin ya da benzeri etkisiz antibiyotiklerle tedavi edilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Bakteriyemi ve Endokardit (Klinik Olgu 21–3)

S. aureus, **bakteriyeminin** yaygın etkenlerinden biridir. Akciğer, üriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi enfeksiyon odağı tanımlanabilen enfeksiyonlarda bakteriyemilerin etkeni diğer etken bakteriler iken *S. aureus* bakteriyemilerinin yaklaşık üçte birinin enfeksiyon odağı bilinmemektedir. Çoğunlukla enfeksiyon, zararsız görülen cilt enfeksiyonlarından kan dolaşımına yayılmaktadır. Hastanelere kabul edilen *S. aureus* bakteriyemi olgularının %50'sinden fazlasında cerrahi girişim yapılmış ya da halen kontamine intravasküler katater takılıdır. *S. aureus* bakteriyemileri bakterilerin, kalpte dahil olmak üzere diğer vücut bölgelerine yayılmasına bağlı ataklarla uzayabilmektedir.

S. aureus tarafından oluşturulan akut **endokardit,** mortalitesi %50'lere varan ciddi bir hastalıktır. *S. aureus* endokarditi olan hastalarda başlangıçta grip benzeri non spesifik bulgular görülürse de durumları, kalp atımında duraklamalar ve periferal septik embolizasyon bulguları ile kötüleşmektedir. Tıbbi ve cerrahi müdahalelerin süratle yapılmaması durumunda hastanın prognozu kötüye gider. Parenteral ilaç bağımlılarında görülen *S. aureus* endokarditleri hariç bu hastalık normalde sol kalpten çok sağ kalbi (triküspid kapak) etkilemektedir. Hastalık hafif başlangıçlı olabilse de genellikle ateş, titreme ve pulmoner emboliye bağlı plöritik göğüs ağrısı görülmektedir. Endokarditin klinik tedavisinde kurallara uyulmakla beraber etkenin diğer organlara sekonder yayılımı tarzındaki komplikasyonlar sık görülmektedir.

Klinik Olgu 21–3. *Staphylococcus aureus* Endokarditi

Chen ve Li (N Engl J Med 355:e27, 2006) hikayesinde IV ilaç bağımlılığı, HIV pozitifliği ve CD4 sayımı 400hücre/mm^3 olan 21 yaşındaki bir kadında *S. aureus*'a bağlı gelişen bir endokardit tanımlamışlardır. Hastada 1 haftadan beri ateş, göğüs ağrısı ve hemoptizi vardı. Fizik muayenesinde 3/6 pansistolik murmur ve iki akciğer bölgesinde ronküs saptandı. Akciğer grafisinde çoklu bilateral kaviter lezyonlar vardı, kan ve balgam kültürleri metisiline duyarlı *S. aureus* açısından pozitif idi. oksasilin ile 6 haftalık bir tedaviden sonra endokardit ve akciğer apseleri iyileşti. Bu olgu, akut başlangıçlı *S. aureus* endokarditini ve sık olarak septik embolinin neden olduğu komplikasyonları göstermektedir.

Pnömoni ve Ampiyem

S. aureus'a bağlı solunum yolu enfeksiyonları ya oral sekresyonların aspirasyonu ya da vücudun diğer bölgelerinden hematojen yayılımı ile gelişmektedir. **Aspirasyon pnömonileri** öncelikle bebeklerde, yaşlılarda, kistik fibrozisli hastalarda, grip olan hastalarda, kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda ve bronşektazili hastalarda görülmektedir. Pnömonide klinik ve radyografik görüntü her zaman aynı olmamaktadır. Radyografik değerlendirmelerde konsolidasyon ya da apselere bağlı infiltrasyon lekeleri ayrıca sitotoksik toksin ve enzim salan bakterilerin neden oldukları lokalize apseler incelenmelidir. **Hematojen pnömoni,** en sık bakteriyemi veya endokarditti olan hastalarda görülmektedir. Toplumdan kazanılmış MRSA suşları, yoğun hemoptizi, septik şok ve yüksek mortalite oranına sahip şiddetli **nekrotizan pnömoniye** neden olabilmektedirler. Bu hastalık daha çok bebek ve küçük çocuklarda görülüyorsa da bu yaş grubu ile kısıtlı değildir.

Ampiyem, pnömonisi olan hastaların %10'unda görülmekte ve *S. aureus* tüm olguların üçte birinden sorumlu olmaktadır. Çünkü bu bakteri enfeksiyon alanında çoğalabilmekte ve pürülan materyalin direnajı bazen zor olmaktadır.

Osteomiyelit ve Septik Artrit

S. aureus **osteomiyeliti**, hematojen yolla etkenin kemiklere ulaşması, travma sonrası sekonder enfeksiyon ya da komşu bölgelerden enfeksiyonun kemiklere yayılması sonucu meydana gelmektedir. Çocuklarda hematojen yayılımla, genellikle kutanöz deri enfeksiyonlarına bağlı olarak genellikle kemik büyümesinde rol oynayan uzun kemiklerin çok damarlı metafiz bölgesi etkilenmektedir. Bu enfeksiyon etkilenen kemik bölgesinde ağrı ve yüksek ateşle ani başlar. Olguların yaklaşık %50'sinde kan kültürü pozitif sonuç verir.

Yetişkinlerde hematojen osteomiyelit genellikle vertebralarda olurken nadiren uzun kemiklerde de görülmektedir. Ateşle birlikte

şiddetli bölgesel ağrı başlangıç bulgularıdır. Yetişkin ve çocuklarda radyolojik bulgular başlangıç belirtilerinin ortaya çıkmasından 2–3 hafta geçmeden ortaya çıkmamaktadır. **Brodie absesi,** yetişkinlerde tek bir odaktan kaynaklanarak uzun kemiklerin metafiz bölgesinde görülür. Stafilokok osteomiyeliti, travma ya da cerrahi işlem sonrası gelişir, bölgesel inflamasyon olur ve buna yara ya da sinüs yollarından pürülan akıntı direnajı eşlik eder. Stafilokok enfeksiyonu yara ile kısıtlı olabileceğinden buradan bakterinin izolasyonu kemik tutulumunu kanıtlayıcı bir bulgu olmaz. Uygun antibiyotik tedavisi ve cerrahi girişim ile stafilokok osteomiyelitinde tedavi başarı oranları çok yüksektir.

S. aureus, küçük çocuklarda ayrıca intraartiküler enjeksiyon yapılan ve mekanik eklem anormalliği olan yetişkinlerde **septik artritin** primer etkenidir. Bir çok eklemin sekonder tutulumu tek bir odaktan hematojen yayılım sonrası olabilmektedir. Cinsel yönde aktif kişilerde *S. aureus* bir çok olguda yerini *Neisseria gonorrhoeae*'ye bırakmaktadır. Stafilokok artritinde eklemde ağrı ve kızarıklık olup aspirasyonda pürülan materyal gelmektedir. Enfeksiyon genellikle büyük eklemlerde (omuz, diz, kalça, dirsek gibi) olmaktadır. Çocuklarda prognoz çok iyi olmasına karşılık yetişkinlerdeki durum, temelde yatan hastalık ve sekonder enfeksiyon komplikasyonlarına bağlıdır.

Klinik Olgu 21–4. *Staphylococcus lugdunensis*'in Etken Olduğu Endokardit

Seenivasan ve Yu (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22:489–491, 2009) bir koagülaz-negatif stafilokokun endokardit etkeni olduğu, *S. lugdunensis*'in neden olduğu doğal kapakçık endokarditine ait tipik bir vaka tanımlamışlardır. Aktif kokain kullanıcısı 36 yaşındaki kadının sağ ekstremitelerinde akut bir güçsüzlük başlamıştır. Kadın titreme ile gelen ateş, halsizlik ve geçen 10 haftalık süre içinde nefes darlığı olduğunu söylemektedir. Hastaneye kabul edildiğinde hastada taşıkardi, hipotansiyon, 39° C ateş, pansistolik murmur ve sağ tarafta hemiparezisi vardı. Beyin CAT taramasında sol bazal ganglionda geniş bir infarkt izlenmiştir. Dört set alınan kan kültürleri *S. lugdunensis* açısından pozitif çıkmıştır. Bakteri penisiline dirençli, diğer test edilen antibiyotiklere ise duyarlıydı. Hastada penisiline allerji olduğundan tedaviye vankomisin ve gentamisin ile başlanmıştır. Hastanın ateşi 3 günde düşmüş, kan kültürleri negatifleşmiştir. Gentamisin bir hafta sonunda kesilmiş, vankomisin ise toplam 6 hafta kullanılmıştır. Daha sonraki 7 ay içinde hastada mitral regurjitasyon gelişmiş ve kapak değişimini gerektirmiştir. *S. lugdunensis* diğer koagülaz-negatif stafilokoklara göre daha virülan olup, daha çok doğal kapakçıklarda hastalık oluşturmakta ve sık olarak sekonder komplikasyonlara (septik emboliden dolayı beyin infarktları gibi) neden olmaktadır.

Staphylococcus epidermidis ve Diğer Koagülaz Negatif Stafilokoklar

Endokardit (Klinik Olgu 21–4)

S. epidermidis, S. lugdunensis ve benzeri koagülaz-negatif stafilokoklar doğal ve yapay kalp kapakçıklarını enfekte edebilirler. Doğal kapakçıkların enfeksiyonu, bakterinin hasarlı kalp kapakçıklarına (doğumsal malformasyon ya da römatik kalp hastalığına bağlı) bulaşması sonucu olmaktadır. Doğal kalp kapakçık endokarditinin en sık görülen etkeni streptokoklar olmakla beraber, ***S. lugdunensis'***te bu hastalığa en sık neden olan stafilokok türüdür.

Stafilokoklar, bunun aksine **yapay kalp kapakçık endokarditinin** en önemli etkenidirler. Bakteri kalp kapakçığı takılırken bulaşır ve hastalık bulguları işlemden sonra yavaş olarak en erken bir yıl sonra ortaya çıkar. Kalp kapakçığı enfekte olabilirse de daha sık olarak kapağın dikildiği kalp dokusu yerinde enfeksiyon görülür. Böylece enfeksiyon apse formasyonuna neden olarak kapakçığın dikiş yerinden ayrılmasına ve mekanik kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Bu enfeksiyona sahip hastalarda süratli tıbbi ve cerrahi tedavi prognoz açısından büyük önem taşır.

Katater ve Şant Enfeksiyonları

Katater ve şant enfeksiyonlarının %50'sinden fazlası koagülaz-negatif stafilokoklar tarafından oluşturulmaktadır. Bu enfeksiyonlar çok kritik hastalarda uzun süreli şant ve kataterlerin sık kullanılması nedeniyle önemli bir tıbbi problem oluşturmaktadırlar. koagülaz-negatif stafilokoklar, polisakkarit bir slime oluştururlar. Bu tabaka onların şant ve kataterlere bağlanmasını sağlar ve onları antibiyotik ve inflamatuar hücrelerin etkisinden koruyabildiği için bu bakteriler bu tip enfeksiyonlara iyi uyum gösterirler. Şant ve katater enfeksiyonu olan hastalarda bakteri devamlı kana geçtiği için genellikle inatçı bakteriyemi gözlenir. Uzun süren hastalıklarda immün-komplekse-bağlı glomerülonefrit oluşur.

Prostetik Eklem Enfeksiyonları

Koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle kalça gibi yapay eklem enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu hastalarda genellikle lokal ağrı ve eklemde mekanik yetersizlik olmaktadır. Ateş ve lökositoz gibi sistemik bulgular sık olmayıp kan kültürleri genellikle negatif çıkmaktadır. Tedavi, eklemin yenilenmesi ve antibiyotik verilmesi ile yapılır. Böyle hastalarda yeni eklemin tekrar enfeksiyonu riski daha fazladır.

Üriner Sistem Enfeksiyonları

S. saprophyticus gençlerde, cinsel yönden aktif kadınlarda ve nadiren diğer bireylerde üriner sistem enfeksiyonu yapar. Asemptomatik olarak üriner sisteme kolonize olmaları pek sık değildir. Enfekte kadınlarda genellikle dizüri (idrar yaparken ağrı), piyüri (idrarda iltihap) ve idrarda çok fazla bakteri görülür. Tipik olarak antibiyotikle hızlı iyileşme olur ve tekrar enfeksiyon pek görülmez.

Laboratuvar Tanısı

Mikroskopi

Stafilokoklar katı besiyerinde üretildiklerinde **kümeler** yapan fakat klinik örneklerde tek tek veya küçük gruplar halinde görülen **gram-pozitif koklardır**. Klinik örnekte etkenin gösterilebilmesi enfeksiyon tipine (apse, bakteriyemi, impetigo gibi) ve inceleme için alınan örneğin kalitesine bağlıdır. Eğer klinisyen apse tabanını bir küret ya da eküvyon ile kazıyarak örnek alırsa Gram-boyalı preperatta çok miktarda bakteri görülür. Aspire edilmiş iltihapta çok miktarda nekrotik materyal ve az sayıda bakteri bulunduğundan bu tip örnek incelemeye pek uygun değildir. Bakteriyemisi olan hastaların kanında az sayıda bakteri bulunduğundan (1 ml kanda ortalama 1'den az sayıda bakteri) kan örneğinden kültür yapılmalı ama boyalı preperat yapılmamalıdır. Stafilokoklar, SSSS'li hastaların nazofarinksinde ve TSS'li hastaların vajinalarında saptanabilir, ancak bu stafilokoklar bu bölgelerde normalde kolonize olmuş bakterilerden ayırt edilemez. Bu hastalıkların tanısı kültürden stafilokokların izolasyonuna ek olarak hastaların klinik bulguları ile doğrulanarak konur. Stafilokoklar, hastanın klinik durumu (hızlı başlangıçlı kusma ve karın krampları gibi) ve spesifik bazı gıdaların (tuzlu jambon gibi) yenme hikayesi ile gıda zehirlenmesinden sorumlu tutulabilir. Genellikle gıda örneği ya da hasta dışkısının Gram ile boyanması bir yarar sağlamaz.

Nükleik Aside Dayalı Testler

Klinik örneklerde ticari nükleik asit amplifikasyon testleri ile *S. aureus*'un doğrudan gösterilmesi ya da tanımlanması mümkün olmaktadır. Stafilokokların kültürde hızlı üremesi nedeniyle bu testler sadece tarama kültürlerinde (hastalarda dirençli bakteriler açısından burun taşıyıcılığı taraması gibi) oksasilin direncini göstermek için kullanılmaktadır.

Kültür

Klinik örnekler besin bakımından zengin ve koyun kanı eklenmiş besiyerine ekilmelidir. Stafilokoklar aerobik veya anaerobik koşullarda ve seçici olmayan besiyerlerinde büyük ve düzgün koloniler yaparak 24 saat içinde hızla üremektedir. Eskiden beri *S. aureus* kolonilerinin özellikle oda ısısında bekletilmesiyle **sarıya** döndüğü bilinmektedir. Aynı zamanda tüm *S. aureus* izolatları ve bazı koagülaz-negatif stafilokok suşları koyun kanlı agarda hemoliz yapmaktadır. Hemoliz sitotoksinler ve özellikle alfa toksin tarafından oluşturulmaktadır. Eğer örnekte farklı mikroorganizma karışımı varsa (yara, solunum yolu örnekleri gibi) *S. aureus*, seçici olarak mannitol (*S. aureus* tarafından fermente edilirken diğer stafilokokların çoğu tarafından edilmemektedir) ve

Şekil 21–8. Koyun kanlı agar plağı üzerinde *Staphylococcus aureus* üremesi. Kolonilerin büyük ve b hemoliz yapmaları dikkati çekiyor.

%7,5 sodyum klorid (diğer mikroorganizmaların çoğunun üremesini önler) içeren **mannitol-tuz agar** besiyerinde üretilebilir.

Tanımlama

S. aureus'un tanımlanmasında nispeten basit biyokimyasal testler (**koagülaz** için pozitif reaksiyon, protein A, ısıya dayanıklı nükleaz ve mannitol fermentasyonu) kullanılmaktadır. koagülaz-negatif stafilokokların tanımlanması daha karmaşık olup, ticari tanımlama sistemleri ya da nükleik asit sekanslama teknikleri ile türe özgül genlerin gösterilmesini gerektirmektedir. *S. aureus* kolonisine benzeyen koloniler, çoğu laboratuvarda bir damla bakteri süspansiyonu, bir damla plazma ile karıştırılarak kümelenmenin gösterilmesiyle (pozitif koagülaz testi) tanımlanmaktadır. Alternatif olarak plazma konmuş tüpe bakteri ekilerek 4 ve 24 saatlerde pıhtı oluşumu (pozitif tüp koagülaz testi) açısından incelenir. Koagülaz testleri, stafilokoklar ilk üremeyi haber veren kültürlerde (örn: sıvı kan kültürü gibi) ürediklerinde ya da klinik örnekte gösterildiğinde yapılamazlar. Daha virülan olan *S. aureus* suşlarının diğer koagülaz-negatif stafilokoklardan ayırt edilme problemi bu durumda ticari ve yeni bir metot olan fluorescent **in-situ hybridization (FISH)** yöntemi ile çözülebilmektedir. Floresanla işaretlenmiş yapay problar özgül olarak *S. aureus*'a bağlanmakta ve floresan mikroskopta gösterilebilmektedir.

Epidemiyolojik amaçlar için izolatların tür içi özelliklerinin belirlenmesinde, antibiyotik duyarlılık durumu (antibiyogram), biyokimyasal özellikler (biyotipleme), bakteriyofajlara duyarlılık (faj tiplemesi) ve nükleik asit analizleri kullanılabilmektedir. Genomik deoksiribonükleik asit (DNA)'in pulsed-field gel electrophoresis ve benzeri tekniklerle analizi, izolatların alt tür düzeyinde tanımlanmalarında daha hızlı ve daha duyarlı bir şekilde bir çok araştırma ve klinik laboratuvarda kullanılmaktadır.

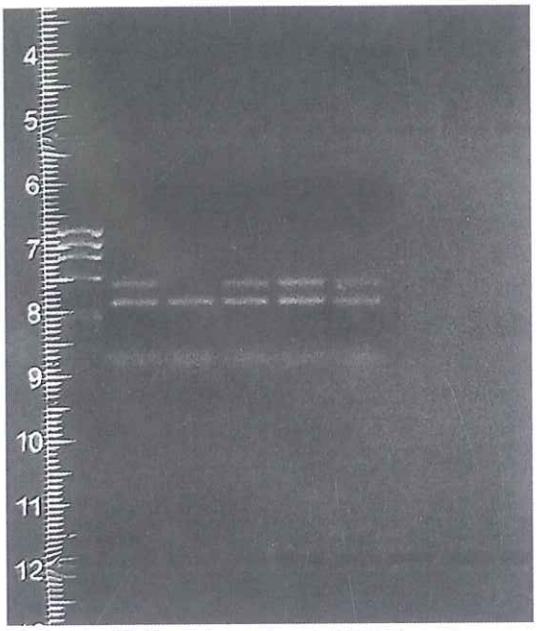
Antikor Gösterilmesi

Hücre duvarındaki teikoik asitlere karşı antikorlar uzun süreli stafilokok enfeksiyonu olan hastaların çoğunda bulunmaktadır. Kültür ve nükleik aside dayalı testlere göre daha az duyarlı olması nedeniyle bu test bir çok yerde yapılmamaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Stafilokoklar, penisilinin bulunmasından sonra bu ilaca karşı süratle direnç geliştirmişlerdir ve günümüzde bu ilaca duyarlı olan stafilokokların oranı %10'un altına düşmüştür. Bu direnç **penisillinaz**'a (penisilin için özgül beta-laktamaz) bağlı olup, bu enzim penisilinin beta laktam halkasını hidrolize etmektedir. Bu enzime ait genetik bilgi transfer edilebilen plazmidler üzerinde bulunur ve bu yolla stafilokoklar arasında direncin süratle yayılması kolaylaşmaktadır. Stafilokokların penisiline direnç geliştirmesi sorununa çözüm getirmek için beta-laktamaz hidrolizine dirençli **semisentetik penisilinler** (metisilin, nafsilin, oksasilin, diklokzasilin gibi) geliştirilmişse de stafilokoklar bu ilaçlara da direnç kazanmışlardır. Günümüzde toplum kökenli ya da hastane enfeksiyonu etkeni stafilokokların çoğu bu semisentetik penisilinlere dirençlidirler. Bu MRSA suşları ne yazık ki bütün beta laktam antibiyotiklere (penislinler, sefalosporinler ve karbapenemler gibi) dirençlidirler. Geleneksel duyarlılık yöntemleri ile dirençli popülasyondaki tüm bakteriler direnç özelliklerini yansıtmazlar (**heterojen direnç**). Bu nedenle bu izolatlarda dirençten sorumlu penisilin bağlayan proteini kodlayan PBP2' geninin gösterilmesi ile direnç tanımlanır (Şekil 21–9) Hastanede yatan hastalarda MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde intravenöz **vankomisin** seçilecek ilaçtır. Hastane dışı enfeksiyonlarda klindamisin, **trimetoprim-sulfametoksazol** veya **doksisiklin** gibi oral antibiyotikler kullanılabilir.

Stafilokoklar, antibiyotiklerin çoğuna direnç geliştirebilme yeteneği sergilerler. Son yıllara kadar vankomisin, metisiline dirençli stafilokoklar için etkili olma özelliğini sürdürmüş ve ciddi stafilokok enfeksiyonlarında kullanılan tek antibiyotiktir. Maalesef son zamanlarda *S. aureus* suşlarında iki ayrı formda **vankomisin'e karşı direnç** bulunmuştur. Düşük düzeyli direnç, kalın ve daha düzensiz hücre duvarı olan *S. aureus* suşlarında gözlenmektedir. Bu direnç modeli için, vankomisinin hücre duvar matriksinde tutulduğu, hücre duvar sentezinin yapıldığı sitoplazmik membrana ulaşmasının engellendiği ve bu nedenle duvar sentezini engelleyemediği düşünülmektedir. Yüksek düzeyli direnç ise vankomisine dirençli enterokoklardan kazanılan *van*A gen operonuna bağlıdır. Bu bakteriler vankomisine bağlanmayan farklılaşmış bir peptidoglikan tabaksına sahiptirler. Günümüzde bu direnç pek yaygın değildir. Eğer bu dirençli bakteriler geniş bir alana yayılacak olursa bu yüksek virülan bakterilerin enfeksiyonlarının antibiyotik tedavisi çok zor olacaktır.



Şekil 21–9. Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) ile *mec*A gen analizi. Polimeraz zincir tepkimesi ile DNA'nın çoğaltılmasından sonra DNA örneği *mec*A genine özgü prob ile karıştırılır. Gen varlığı PFGE ile gösterilir. İlk kolon büyüklük markırı, ikinci ve üçüncü kolonlar pozitif ve negatif kontroller, daha sonraki 3 kolon hastalardan izole edilen *Staphylococcus aureus* kolonlarıdır. Her üç hastanın izolatlarında *mec*A geni bulunmakta ve bu nedenle oksasiline, diğer penisilinlere, tüm sefalosporinler, karbapenemler ve diğer tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençlidirler.

Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde yeni bir uygulama *S. aureus* kümelenme faktörü ve benzeri MSCRAMM proteinlerinin (yüzey tutunma proteinleri) bağlanma bölgesine karşı insan monoklonal antikorlarının kullanılmasıdır. Çünkü kümelenme faktörü bakterinin enfeksiyon bölgesine kolonize olmasını sağlayan önemli bir determinanttır ve bağlanmanın engellenmesi deneysel hayvan enfeksiyonlarının tedavisinde başarı ile kullanılabilmektedir. Bu uygulamanın insanlarda kullanım başarısının gösterilmesi gerekmektedir.

Stafilokoklar her yerde deri ve muköz membranlarda görülmekte ve deri bütünlüğünün bozulmasıyla sık olarak vücuda girebilmektedir. Ancak bir yabancı cisim (kir, kıymık, dikiş gibi) olmaksızın enfeksiyon geliştirebilmesi için gerekli bakteri sayısı (**enfeksiyon dozu**) genellikle çok olmalıdır. Yaranın doğru yöntemle temizlenmesi ve uygun dezenfektanlar (germisidal sabunlar, iyodin solüsyonu ve hekzaklorofen gibi) kullanılması sağlıklı kişilerin çoğunu enfeksiyona karşı korumaktadır.

Stafilokokların kişiden kişiye yayılması korunmada zorluk yaratmaktadır. Örneğin cerrahi yara enfeksiyonları, yabancı cisim ve cansız doku varlığı nedeniyle az sayıda bakteri ile gelişebilmektedir. Her ne kadar operasyon odasındaki kişi ve çevrenin sterilize edilmesi kolay olmasa da doğru olarak ellerin yıkanması ve temas eden deri bölgelerinin örtülmesi cerrahi girişim esnasında kontaminasyon olasılık riskini önemli ölçüde

azaltacaktır. Metisiline dirençli bakterilerin yayılmasının önlenmesi nazofaringeal taşıyıcılığın çok yaygın bir kaynak olması nedeniyle oldukça zordur. Ancak vankomisin ve rifampin ile yapılacak kemoprofilaksi ile bu alanda başarılı sonuçlar alınabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Basketbol oynarken 18 yaşındaki bir adam dizi üzerine düşmüştür. Dizinde ağrı olmasına karşılık ciltte bir zedelenme olmamıştır. Dizi şişiyor ve ağrı ertesi günde devam edince yerel bir acil servise başvuruyor. Dizinden berrak bir sıvı aspire edilen hastaya semptomatik tedavi uygulanmış. İki gün sonra tekrar şişme olur, ağrı artar ve diz üstünde kızarıklık gelişir. Hasta ağızdan alınan ateşin 38.8°C olması ve kendini genel olarak hasta hissetmesi nedeniyle tekrar acile gelir. Dizden alınan sıvı bulanıktır ve sıvı kültüründen *S. aureus* izole edilir.

1. Bu bakterinin muhtemel 2 kaynağını yazınız.
2. Stafilokoklar, deri enfeksiyonları, endokardit, besin zehirlenmesi, SSSS ve TSS gibi enfeksiyonları kapsayan çeşitli hastalıklara neden olur. Bu hastalıklardaki klinik semptomlar bu hastanın enfeksiyonundan nasıl ayırt edilir? Bu hastalıklardan hangileri birer intoksikasyondur?
3. Stafilokok hastalıklarından hangi toksinler sorumludur? Hangi stafilokok enzimleri birer virulans faktörü olarak değerlendirilir?
4. Stafilokok hücre duvarındaki hangi yapılar ve toksinler bakteriyi fagositoza karşı korumaktadır?
5. Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde seçilecek antibiyotikler nelerdir? (iki örnek veriniz)

Kaynakça

Boubaker K, et al: Panton-Valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolchildren. Emerg Infect Dis 10:121-124, 2004.

Dinges MM, et al: Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 13:16-34, 2000.

Fournier B, Philpott D: Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. Clin Microbiol Rev 18:521-540, 2005.

Francis J, et al: Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. Clin Infect Dis 40:100-107, 2005.

Gravet A, et al: Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the biocomponent toxin LukE-LukD. J Clin Microbiol 37:4012-4019, 1999.

Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 339:520-532, 1998.

Moran G, et al: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 355:666-674, 2006.

Naimi T, et al: Comparison of community- and health-care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. J Am Med Assoc 290:2976-2984, 2003.

Novick RP: Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. Mol Microbiol 48:1429-1449, 2003.

Pannaraj P, et al: Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis 43:953-960, 2006.

Seenivasan MH, Yu VL: *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis-the hidden peril of coagulase-negative *Staphylococcus* in blood cultures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22:489-491, 2003.

Seybold U, et al: Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health-care-associated blood stream infections. Clin Infect Dis 42:647-656, 2006.

Shirtliff ME, Mader JT: Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 15:527-544, 2002.

Srinivasan A, Dick JD, Perl TM: Vancomycin resistance in staphylococci. Clin Microbiol Rev 15:430-438, 2002.

Stanley J, Amagai M: Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. N Engl J Med 355:1800-1810, 2006.

22

Streptokoklar

Çeviren: Aynur Eren Topkaya

Streptokok cinsi, çeşitli **gram pozitif kokların**, tipik olarak **çiftler veya zincirler** şeklinde düzenlenecek şekillerde bir araya gelmesiyle oluşur. Türlerin çoğu fakültatif anaerobdur ve bazıları yalnızca karbondioksit bakımından zenginleştirilmiş atmosfer koşullarında ürerler (**kapnofilik üreme**). Besin gereksinimleri komplekstir, izolasyonları için kan veya serum içeren besiyerleri gerekir. Karbonhidratları laktik asid oluşturarak fermente ederler ve *Staphylococcus* türlerinden farklı olarak **katalaz negatiftirler**.

Streptokokların çoğu önemli insan patojeni olarak bilinirler. Bunların çoğu bu bölümde tartışılmıştır (Kutu 22–1). Ne yazık ki cins içinde yer alan türlerin tanımlanması karmaşıktır. Çünkü bu mikroorganizmaların sınıflandırılmasında kullanılan üç farklı şema vardır. (1) Serolojik özellikler: **Lancefield gruplamaları** (A dan W'ye); (2) **hemolitik özellikler**: tam (beta [β]) hemoliz, tam olmayan (alfa [α]) ve hemolizsiz (gama [γ]); ve (3) **biyokimyasal (fizyolojik)** özellikler.

Rebecca Lancefield 1933'de β-hemolitik türleri tanımlamak için serolojik sınıflama şemasını geliştirdi. Beta hemolitik türlerin çoğu, bazı alfa hemolitik ve hemolitik olmayan türler, çoğu **hücre duvarı karbonhidratı** olan grup-spesifik antijenlere sahiptirler. Bu antijenler var olan immünolojik testlerle kolayca saptanabilir ve önemli patojen streptokokların hızlı tanımlamasında kullanılır. Örneğin, *Streptococcus pyogenes* (Lancefield tipleme şemasına göre A grubu streptokok olarak bilinen) streptokok farenjitinin etkenidir. Bu organizmaların grup antijenleri doğrudan boğazdan alınan sürüntü örneklerinde, hızlı immunassay testlerle saptanabilir ve hastanelerde ve muayenehanelerde sıkça kullanılan tanı testleridir. Günümüzde Lancefield sınıflama şeması az sayıda tür için uygulanır (bu gruplardan bazıları A, B, C,G ve F vb). Alfa hemolitiklerin çoğu ve hemolizsiz streptokoklar gruba özgü hücre duvar antijenleri taşımazlar. Bunlar biyokimyasal testlerle tanımlanırlar. Sınıflama şemaları maalesef tam olarak örtüşmemektedir. Örneğin, *Streptococcus anginosus* grup üyeleri hemolitik özelliklerden herhangi birine sahip olabilirler ve A, C, F veya G grubu antiserumlarla reaksiyon verebilecekleri gibi, hiçbir antiserumla etkileşmeyebilirler. Bunun gibi *Streptococcus agalactiae* (Lancefield grup B) genellikle β-hemolitiktir, ancak hemolizsiz de olabilir.

Streptococcus pyogenes (Kutu 22–2)

S. pyogenes çeşitli süpüratif ve süpüratif olmayan hastalıkların nedenidir (Kutu 22 -3). Bu organizma bakteriyel farenjitlerin en sık saptanan etkeni olmasına rağmen, bilimsel literatürlerde ve bültenlerde "et-yiyen" bakteri adıyla daha az saptanan ancak yaşamı tehdit eden hastalıkların nedeni olarak da bildirilmiştir.

Fizyoloji ve Yapı

S. pyogenes izolatları sferik şekilli koklardır. Çapları 1–2 µm dir. Klinik örneklerde kısa, sıvı besiyerinde ürediğinde daha uzun zincirler oluştururlar (Şekil 22–2). Zenginleştirilmiş kanlı agarda üreme oldukça iyidir ancak, besiyerinin glukoz konsantrasyonu fazla ise üremeleri baskılanır. 24 saatlik inkübasyon sonunda geniş beta hemolitik zonu olan 1–2 µm.'lik beyaz koloniler görülür (Şekil 22–2).

S.pyogenes'in antijenik yapısı ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Hücre duvarının temel iskelet yapısı diğer gram pozitif bakterilerde de benzer kompozisyonda bulunan peptidoglikan tabakadır. Hücre duvarı gruba ve tipe özgü antijenleri içerir. Hücre duvarının kuru ağırlığının yaklaşık %10 unu oluşturan **gruba özgü karbonhidratlar (Lancefield'in A grubu antijenleri),** N-asetilglukozamin ve ramnoz dimerleridir. Bu antijen A grubu streptokokları sınıflandırmak ve onları diğer streptokok gruplarından ayırmak için kullanılır. **M proteinler** virülan suşlarda bulunan tipe özgü majör proteindir. Alfa helikal yapılarda kümelenmiş iki tip polipeptit zinciri içerir. Sitoplazmik membrana takılı proteinler hücre duvarı boyunca devam eder ve hücre yüzeyinden dışarı doğru uzanır. Karboksil ucu sitoplazmik

Kutu 22–1. Önemli Streptokoklar

Organizma	Tarihsel Köken
Streptococcus	*streptus*, "esnek"; *kok* "tek" ya da "küme" (Esnek küme veya koklar, uzun esnek kok zincirleri görüntüsündedir)
S. agalactiae	*agalactia* "süt gereksinimi" (orijinal izolat *S. mastidis* olarak nitelendirilir ve sığır mastiti ektenidir.)
S. anginosus	*anginosus*, angina ile ilgilidir.
S. constellatus	*constellatus*, "studded with stars" (orijinal izolat agarda geniş hemolizli küçük koloni oluşturur. Satallit oluşumu görülmez)
S. dysgalactiae	*dys*, "hastalık, zorluk"; *galactia*, "süt" ile ilgili (süt sekresyonunun kaybı; izolatlar sığır mastiti etkenidir)
S. gallolyticus	*gallatum*, "gallate"; *lyticus*, "kayıp" (metil gallat'ı hidrolize edebilme veya sindirme)
S. intermedius	*intermedius*, "orta dereceli" (başlangıçta aerobik ya da anaerobik bakteri olup olmadıkları karıştırılmıştır)
S. mitis	*mitis*, "hafif" (hatalı olarak hafif enfeksiyonlara sebep olduğu düşünülmüştür)
S. mutans	*mutans*, "değişken" (ilk izole edildiklerinde çomak gibi gözükebilirler)
S. pneumoniae	*pheumon*, "akciğer" (pnömoni etkeni)
S. pyogenes	*pyus*, "apse"; *gennaio*, "sebep olan" veya "üreten" (apse yapan; tipik olarak dokuda apse oluşumuyla ilgilidir)
S. salivarius	*salivarius*, "tükürük" (ağızda tükürükte bulunur)

membranda asılıdır ve grup A streptokoklarda hücre duvarındaki molekül miktarı oldukça iyi korunmuştur. Hücre yüzeyine doğru devam eden amino ucu M proteinlerinin belirli serotipleri arasında antijenik çeşitliliği sağlar. M proteinleri sınıf 1 ve sınıf 2 molekülleri olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Sınıf 1 M proteinleri ortak bazı antijenlere sahip iken, sınıf 2 M'dekiler bunları taşımazlar. Her iki sınıf antijeni içeren suşlar süpüratif enfeksiyonlara ve glomerulonefrite neden olurken, yalnızca sınıf 1 M proteinlerini içeren bakteriler romatizmal ateş nedenidirler. *S. pyogenes* epidemiyolojik sınıflamaları M proteinlerini kodlayan emm genlerinin sekanslama analizlerine dayanır. *S. pyogenes*'in hücre duvarındaki diğer önemli bileşenler, **M benzeri yüzey proteinleri, lipoteikoik asit** ve **F proteindir**. *emm* gen süper ailesini oluşturan yirmiden fazla gen kompleksi M proteinleri ve immünoglobulin bağlayan proteinleri kodladıkları gibi M benzeri proteinleri de kodlarlar. Lipoteikoik asit ve F protein konak hücre yüzeyinde bulunan fibronektin ile birleşerek konak hücre ile bağlanmayı sağlarlar.

Kutu 22–2. Özet: *Streptococcus pyogenes* (A grubu)

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Zincir şeklinde organize olmuş hızlı üreyen gram-pozitif kok; hücre duvarında gruba-özgül karbonhidrat (A antijeni) ve tipe-özgül proteinler (M protein)

Virülans fagositozdan kaçabilme (başlıca kapsül, M ve M benzeri proteinler, C5a peptidaz tarafından belirlenir), konak hücreye tutunabilme ve invazyon (M protein, lipoteikoik asid ve F protein) ve toksin üretimi (streptokokkal pirojenik ekzotoksin, streptolizin S, streptolizin O, streptokinaz, DNazlar) ile ölçülür.

Sorumlu oldukları süpüratif hastalıklar (farenjit, yumuşak doku enfeksiyonları, streptokokkal toksik şok) ve süpüratif olmayan hastalıklar (romatizmal ateş, glomerulonefrit)

Epidemiyoloji

Üst solunum yollarında ve deride geçici kolonizasyon ve en son kazanılmış suş ile hastalık gelişmesi (koruyucu antikorlar geliştirilmeden önce)

Farenjit ve yumuşak doku enfeksiyonları tipik olarak farklı M proteine sahip suşlar tarafından oluşturulur.

Kişiden kişiye damlacık şeklinde (farenjit) ya da enfekte kişiler veya çıkartılarıyla direkt temas veya artropod vektörler nedeniyle deri bütünlüğünün bozulması sonucu yayılır

5–15 yaşlarındaki çocuklarda hastalık (farenjit); 2 ile 5 yaşlarında kişisel hijyeni kötü olanlarda (piyoderma); yumuşak doku enfeksiyonu olanlarda (streptokokkal toksik şok sendromu); önceden geçirilmiş farenjiti olanlarda (romatizmal ateş ve glomerulonefrit) veya yumuşak doku enfeksiyonlarında (glomerulonefrit) riski daha fazladır.

Tanı

Mikroskopi yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanışlı ancak farenjit ve süpüratif olmayan sekellerde yararsızdır

Direkt antijen saptama testleri A gruplarının neden olduğu streptokok farenjitlerinin tanısında kullanılabilir ancak negatif sonuçlar kültür ile sağlanmalıdır, duyarlılığı yüksek testlerdir.

İzolatlar katalaz testi (negatif), pozitif PYR (L-pyrolidonil arilamidaz) reaksiyonu, basitrasine duyarlılık, gruba özgül antijenlerin (A grubu antijenleri) gösterilmesiyle tanımlanır.

Antistreptolizin O (ASO) streptokok farenjiti sonrasında gelişen romatizmal ateş ve glomerulonefrit tanısında yararlıdır; farenjit veya yumuşak doku enfeksiyonu sonrasında gelişen glomerulonefrit tanısında ise anti-DNaz kullanılmalıdır.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Penisilin seçilmesi gereken ilaçtır; penisilin alerjisi olanlarda sefalosporinler veya vankomisin kullanılabilir.

Tedaviden sonra ortaya çıkan orofarengeal taşıyıcılık yeniden tedavi edilmelidir; normal florayı bozabileceğinden, uzamış asemptomatik taşıyıcalarda tedavi endikasyonu yoktur.

Farenjitli hastalarda 10 gün içinde antibiyotik başlanması romatizmal ateşi önler

Romatizmal ateş hikayesi olan hastalarda, bakteriyemiye ve endokardite neden olabileceğinden bazı işlemlerden önce (diş çekimi gibi) antibiyotik profilaksisi gerekir

Glomerulonefrit için özgül bir antibiyotik tedavisi veya profilaksisi önerilmez

Kutu 22–3. Streptokok Hastalıkları—Klinik Özetler

***Streptococcus pyogenes* (A grubu)**

Süpüratif Enfeksiyonlar

Farenjit: farenkste kızarıklık, eksüda; servikal lenfadenopati belirgin olabilir.
Kızıl: yaygın eritematöz döküntüler gövdede başlar; ekstremitelere yayılır; farenjitin komplikasyonu
Piyoderma: vezikül ile başlayıp füstüle dönüşen lokal deri enfeksiyonlarıdır; sistemik hastalık bulguları yoktur.
Erizipel: ağrı ve inflamasyonlu lenfadenopati ve sistemik semptomlarla belirgin lokal deri inflamasyonu
Selülit: subkütanöz dokuların tutulduğu deri enfeksiyonları
Nekrozitan fasiit: kas ve yağ tabakasında yıkım ile seyreden derin deri enfeksiyonları
Streptokok toksik şok sendromu: stafilokok toksik şok sendromuna benzeyen çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik enfeksiyondur; hastaların çoğu bakteriyemiktir ve fasiit bulguları vardır.
Diğer süpüratif hastalıklar: puerperal sepsis, lenfanjit pnömoni

Süpüratif Olmayan Enfeksiyonlar

Romatizmal Ateş: Kalp (pankardit), eklem (antralji-artrit) ve damarlarda inflamasyon ve subkütanöz dokularda
Akut glomerulonefrit: Böbrek glomerüllerinde akut inflamasyon, ödem, yüksek tansiyon, hematüri ve protesnüri

***Streptococcus agalactiae* (B grubu)**

Erken başlangıçlı yenidoğan hastalıkları: doğumdan sonraki 7 gün içinde pnömoni, menenjit ve sepsis
Geç başlangıçlı yenidoğan hastalıkları: bir hafta sonra gelişen bakteriyemi ve menenjit bulguları
Gebelerde enfeksiyonlar: doğum sonrası endometrit, yumuşak doku enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi ve yaygın komplikasyonlar
Diğer yetişkin enfeksiyonları: bakteriyemi, pnömoni, kemik ve eklem enfeksiyonları ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Diğer β-hemolitik Streptokoklar

Derin dokularda abse oluşumu: *S. anginosus* grup ile ilişkili
Farenjit: *S. dysgalactiae* ile ilgilidir. *S. pyogenes* ile benzer; akut glomerulonefrit komplikasyonu gelişebilir.

Viridans Streptokoklar

Derin dokularda abse: *S. anginosus* grubu
Nötropeniklerde septisemi: *S. mitis* grubu
Subakut endokardit: *S. mitis* ve *S. salivarus*
Diş taşıyıcılığı: *S. mutans* grubu
GIS'de malinite: *S. bovis* grubu
Menenjit: *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, *S. suis* ve *S. mitis* grubu

Streptococcus pneumoniae

Pnömoni: titreme ve ani başlayan ateş; kanlı balgam; lober konsolidasyon
Menenjit: başağrısı, ateş ve sepsis ile seyreden menenks tutulumu, yüksek mortalite ve ciddi nörolojik kayıplar
Bakteriyemi: menenjitli hastalarda pnömonililerden ve orta kulak iltihabı veya sinüzitlilerden daha yaygındır; asplenik hastalarda sepsis ile seyreder

Bazı *S. pyogenes* suşları memeli bağ dokusundaki hiyaluronik asitten antijenik olarak farkı olmayan hiyaluronik asit **kapsüle** sahiptir. Kapsüllü *S. pyogenes* suşları ciddi sistemik enfeksiyonlardan daha fazla sorumlu gibi gözükmektedirler.

Patogenez ve Bağışıklık

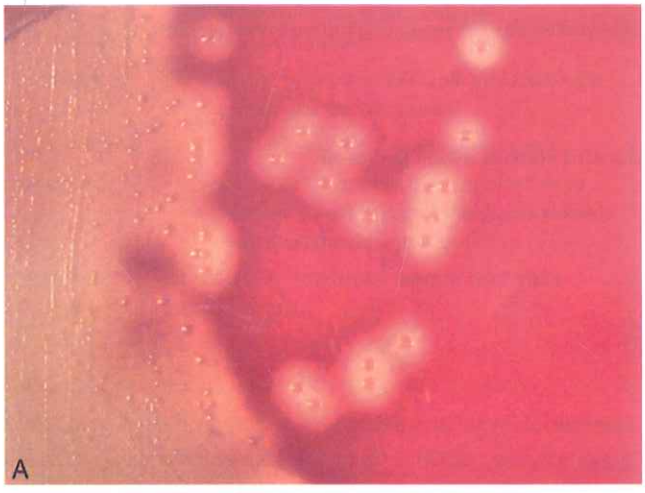
A grubu streptokokların virülansı bakterinin opsonizasyon ve fagositozdan kaçabilmesi, konak hücre yüzeylerine tutunabilmesi, epitel hücrelerine invazyonu ve çeşitli toksin ve enzimleri üretmesiyle belirlenir.

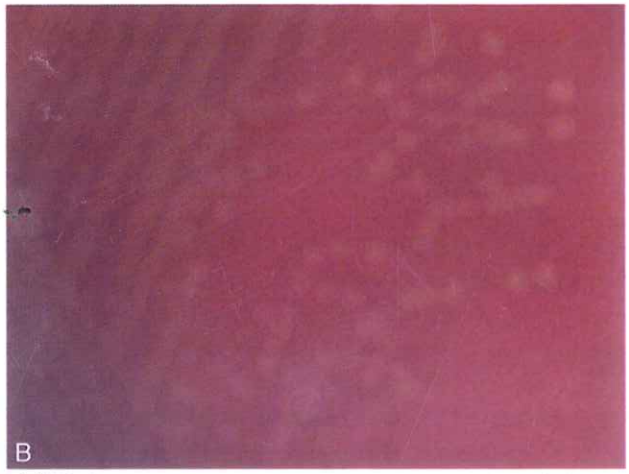
Konak-Parazit İlişkisi

S. pyogenes **opsonizasyon ve fagositozdan kaçmak** için birçok mekanizmaya sahiptir. **Hyaluronik asitten** oluşan kapsül zayıf immünojendir ve fagositozu önler. **M proteinin korunmuş kısmı**, alternatif kompleman yolunun düzenleyici bir proteini olan H

Şekil 22–1. Gram boyamada *Streptococcus pyogenes*

faktörün β-globulinine bağlanır. Kompleman bileşenlerinden C3b fagositozu sağlayan önemli bir bileşendir ve faktör H tarafından destabilize edilir. Böylece C3b M protein bölgesindeki hücre duvarına bağlandığı zaman C3b faktör H tarafından yıkılır ve fagositoz önlenir. Bu etkinin üstesinden ancak hasta M proteinlerinin antijenik olarak değişken bölgesine karşı tipe spesifik opsonik antikorlar ürettiğinde gelinir. Fibrinojenin M protein yüzeyine bağlanması komplemanın alternatif yol ile aktivasyonunu da önler ve bağlı C3b'nin miktarını azaltır. M benzeri proteinler fagositozu önler. Son olarak, bütün *S. pyogenes* suşları C5a'yı inaktive eden serin proteaz olan **C5a peptidaz** üretebilirler. C5a nötrofiller ve mononükleer fagositik hücreler için kemoatraktandır; böylece apse oluşumu hastanın peptidazı nötralize edebilen spesifik antikorlar üretmesine kadar baskılanır.





Şekil 22–2. β-hemolitik streptokoklar. **A,** *S. pyogenes* (A grubu), geniş hemoliz zonu olan küçük koloni. **B,** *S. agalactiae* (B grubu), dar hemolizli büyük koloniler.

Konak hücreyle bağlanmayı sağlayan ondan fazla bakteriyel antijen gösterilmiştir. Lipoteikoik asit, M protein ve F protein en önemlileridir. Bağlanma başlangıçta epitel hücreleriyle fibronektindeki **lipoteikoik asit** ve yağ asitlerindeki bağlanma bölgeleri arasında zayıf etkileşim şeklindedir. Bunu takip eden bağlanma özgün konak hücre reseptörleriyle etkileşen **M protein, F protein** ve diğer adezinleri içerir. *S. pyogenes* **epitel hücrelerine invazyon** yapabilir. Bu süreç **M protein, F protein** ve diğer bakteriyel antijenler tarafından yönlendirilir. Bu da persistan enfeksiyonların (örneğin tekrarlayıcı streptokok farenjitleri) ve derin dokulara invazyonun gelişmesinde önemlidir.

Toksin ve Enzimler

Streptokokkal pirojenik ekzotoksinler (spe), eritrojenik toksin olarak bilinir. Lizojenik streptokok suşları tarafından üretilir. *Corynebacterium diphteriae*'nın ürettiği toksine benzer, *S.pyogenes*'te dört çeşit immünolojik olarak farklı ısı labil toksin (speA, speB, speC ve speF) tanımlanmıştır ve bunlar C grubu ve G grubu streptokoklarda da bulunabilir. Toksinler süper antijen olarak davranırlar. Makrofajlar ve yardımcı T lenfositlerle etkileşirler. Proinflamatuar sitokinlerin salımını artırırlar. Bu ekzotoksin ailesinin, nekrotizan fasiit ve streptokok toksik şok sendromunu da içeren ciddi streptokok hastalıklarının klinik belirtilerinden birçoğundan sorumlu olduğuna inanılır. Kızıl hastalarında görülen döküntülerin de nedenidirler. Döküntülerin toksinlerin kapiller yatağa doğrudan etkilerinden mi veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ikincil olarak mı geliştiği açık değildir.

Streptolizin S oksijen-stabil, immunojenik olmayan, eritrositleri lökositleri ve trombositleri eriten hücreye bağlı bir hemolizindir. Aynı zamanda, fagositik hücrenin ölümünü takiben lizozomal içeriğin salınımını uyarabilir. Streptolizin S serum varlığında üretilir (S **serumda eriyebilirliği** ifade eder) ve kanlı agardaki tipik β hemolizden sorumludur.

Streptolizin O oksijen-labil hemolizindir. Eritrositleri, lökositleri, trombositleri ve kültür hücrelerini eritebilir. Bu hemolizin *Streptococcus pneumoniae, Clostridium tetani, Clostridium perfringens, Bacillus cereus* ve *Listeria monocytogenes*'in ürettiği oksijen-labil toksinlerle antijenik olarak ilişkilidir. Streptolizin O'ya karşı oluşturulan antikorlar (**antistreptolizin O antikorları [ASO]**) streptolizin S den farklı olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyonlarının tanısında kullanılır (anti-ASO testi). Streptolizin O deri lipidlerindeki **kolesterol tarafından geri dönüşümsüz olarak inhibe** edilir. Dolayısıyla bu tür enfeksiyonlardan sonra anti-ASO antikorları oluşmaz.

Streptokinazın (A ve B) olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Bu enzimler plazminojen yıkımını kontrol eder. Fibrinojenden fibrin oluşturan plazminin salınımı, pıhtı ve fibrin depolarının erimesiyle sonuçlanır. Böylece, pıhtıyı eriten bu enzim *S.pyogenes*'in enfekte dokularda yayılmasını sağlar. Bu enzimlere karşı oluşan antikorlar **(antistreptokinaz antikorları)** kullanışlı bir enfeksiyon belirtecidirler.

Dört çeşit immünolojik olarak farklı deoksiribonükleaz (**DNaz A-D**) tanımlanmıştır. Bu enzimler sitolitik değildir ancak, apsede bulunan serbest deoksiribonükleikasiti (DNA) depolimerize edebilirler. Bu işlem apsenin vizkozitesini azaltarak mikroorganizmanın yayılmasını kolaylaştırır. DNaz B ye karşı oluşan antikorlar *S. pyogenes* enfeksiyonlarının tanısında önemlidir (**anti-DNaz B testi**). Bu durum özellikle ASO geliştirilemeyen deri enfeksiyonlarının tanısında önem taşır.

Kompleman bileşenlerinden C5a fagositik hücreleri aktifleyerek ve bölgeye çekerek inflamasyonu düzenler. **C5a peptidaz** C5a'yı yıkarak bu süreci bozar. A grubu streptokoklarda bulunan diğer enzimler, hiyaluronidaz ("yayılma faktörü") ve difosfopiridin nükleotidaz (DPNaz)'dır. Bu enzimlerin patogenezdeki rolleri bilinmemektedir.

Epidemiyoloji

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tahminlerine göre 2005 yılında ABD'de *S. pyogenes*'den kaynaklanan yaklaşık 4700 invaziv hastalık görülmüştür. Toplam 129 streptokok toksik şok sendromu saptanmıştır. En az on milyon invaziv olmayan hastalık görülmüştür ve bunların çoğu farenjit ve piyoderma olgularıdır. A grubu streptokoklar genç yetişkin ve sağlıklı çocuklarda herhangi bir klinik belirti vermeksizin orofarenkste kolonize olabilir. Ancak, genel olarak *S. pyogenes*'in farenjitli hastalardaki izolasyonu önemli kabul edilir. *S. pyogenes* ile asemptomatik kolonizasyon geçiş evresidir ve kolonize suşlardaki M proteinine karşı oluşan antikorlar ve orofarenksteki mikroorganizmalar tarafından düzenlenir. Tedavi edilmeyen hastalarda M proteinlere karşı özgül antikorlar oluşturulur ve uzun süreli bağışıklık sağlanır. Bu antikor yanıtı tedavi edilen hastalarda zayıftır.

Genel olarak, *S. pyogenes* hastalıkları, özgül antikorlar oluşmadan veya rakip floranın çoğalmasından önce farenkste veya deride yerleşen suşlar tarafından geliştirilir. Farenjit çoğunlukla 5 -15 yaşlarındaki çocukların hastalığıdır. Yeni doğanlar ve yetişkinler de streptokok farenjitine duyarlıdır. Patojen insandan insana solunum yoluyla yayılır. Okullarda ve bakım evlerinde olduğu gibi kalabalık ortam, özellikle kış aylarında, organizmanın yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Yumuşak doku enfeksiyonları (piyoderma, erizipel, sellülit, fasiit) A grubu streptokokların deride kolonize olmasıyla başlar ve daha sonra deride oluşan hasarlarla yüzeysel veya derin dokulara yayılmasıyla devam eder.

Hastalıklar

Süpüratif Streptokok Hastalıkları

FARENJİT

Farenjit genellikle patojenle karşılaştıktan 2 ile 4 gün sonra, aniden ortaya çıkan, boğaz ağrısı, ateş, halsizlik ve baş ağrısı gibi belirtilerle gelişir. Posterior farenks eritemli ve eksüdalıdır ve servikal lenfadenopati görülebilir. Bu klinik belirti ve bulgulara rağmen streptokok farenjitini viral farenjitlerden ayırmak zordur. Ayırıcı tanı bakteriyolojik ve serolojik testlerle mümkündür.

Kızıl, pirojenik eksotoksin üretimini düzenleyen ılımlı bakteriyofaj ile lizojenik suşun enfeksiyon etkeni olduğu streptokok farenjitinin bir komplikasyonudur. Farenjit geliştikten sonra, klinik belirtilerin ortaya çıkışını izleyen 1–2 gün içinde göğsün üst kısmından başlayan eritematöz döküntüler ekstremitelere yayılır. **Ağız çevresi genellikle soluk** olarak ayrılmıştır. Başlangıçta sarımsı beyaz tabakayla kaplanmış olan dil daha sonra soyulur, kırmızıya dönüşür (**çilek dili**). Bastırıldığında solan döküntüler en iyi karında ve deri kıvrımlarında görülür (**Pastia çizgileri**). Döküntüler 5 ila 7 günden sonra kaybolur ve bunları kabuklanma takip eder. Streptokok faranjitinin süpüratif komplikasyonları (peritonsiller ve retrofarengeal apseler) antimikrobiyal tedavideki ilerlemelerden beri azalmaya başlamıştır.

PİYODERMA

Piyoderma (impetigo) derinin (*derma*) pürülan (*piyo-*) enfeksiyonudur. Birincil olarak etkilenen bölgeler yüz, el ve ayaklardır. Enfeksiyon doğrudan enfekte kişi veya çıkartılarıyla temas sonrasında *S. pyogenes*'in deride kolonize olmasıyla başlar. Mikroorganizma subkütanöz dokulara deride oluşan hasarlarla (böcek ısırıkları, tırmalamalar) bulaşır. Vezikül gelişir, püstüle dönüşür (apseyle dolu vezikül) daha sonra rüptür olur ve

kabuklanır. Bölgesel lenf düğümleri şişmeye başlar ancak sistemik enfeksiyon belirtileri (ateş, sepsis, diğer organların tutulumu vb.) nadirdir. Enfeksiyonun ikincil deri yayılımı tipiktir.

Piyoderma özellikle sıcak nemli yaz ayları boyunca kişisel hijyenin kötü olduğu genç yetişkinlerde görülür. Streptokokkal deri enfeksiyonlarının çoğundan *S. pyogenes* sorumlu olsa da C grubu ve G grubu streptokoklar da etken olarak saptanabilir. Lezyonlarda *Staphylococcus aureus*'da sıkça bulunur. Deri enfeksiyonlarına sebep olan streptokok suşları farenjite neden olanlardan farklıdır. Piyoderma serotipleri farenkste kolonize olabilir ve sürekli taşıyıcılık durumu oluşabilir.

ERİZİPEL

Erizipel (*erythros*, "kırmızı"; *pella*, "deri") derinin akut enfeksiyonudur. Hastalar bölgesel ağrı, inflamasyon, lenf düğümü büyümesi ve sistemik belirtiler (titreme, ateş, lökositoz) yaşarlar. Tutulmuş deri bölgesi tipik olarak tutulmamış bölgeden kabarık olması ile ayrılır (Şekil 22–3). Erizipel sıklıkla küçük çocuklarda veya yaşlılarda daha önceleri yüz bölgesinde görülmekteyken, günümüzde daha çok bacaklarda ortaya çıkar ve genellikle solunum yolları ve deri enfeksiyonları ile devam eder (daha seyrek olarak C veya D grubu streptokoklar ile).

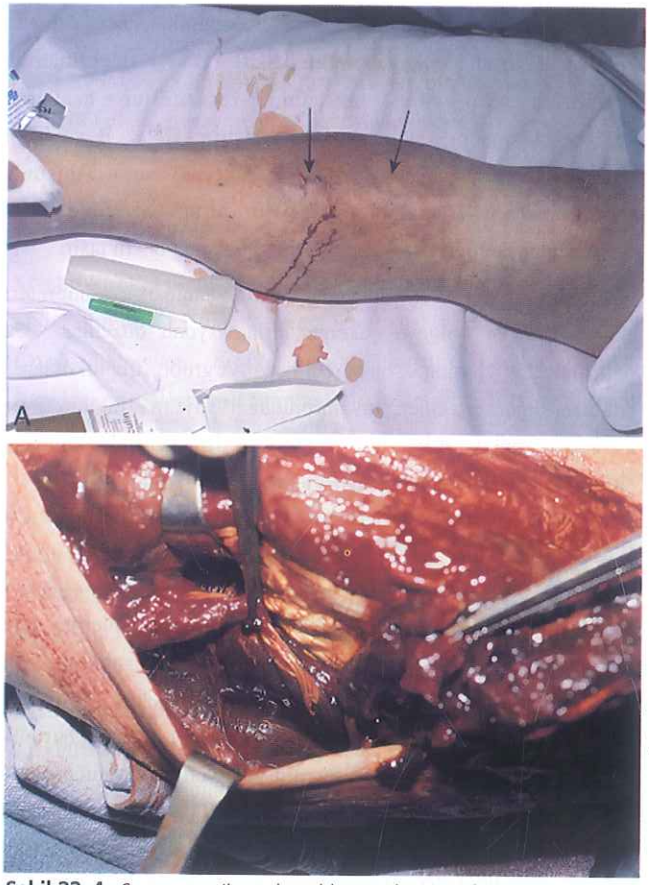
SELÜLİT

Erizipelden farklı olarak, **selülitte** deri ve derin subkütanöz dokular tutulmuştur ve enfekte ve enfekte olmayan deri bölgeleri net bir şekilde ayrılamaz. Erizipelde olduğu gibi lokal inflamasyon ve sistemik bulgular saptanabilir. Birçok mikroorganizma selülit etkeni olabileceğinden etken mikroorganizmanın tam olarak tanımlanması gerekir.

Şekil 22–3. Bacaktaki erizipelin akut dönemi. Tutulan bölgede eritem ve bül oluşumu. *(From Emond RTD, Rowland HAK: A Color Atlas of Infectious Diseases, 2nd ed. London, Wolfe, 1989.)*

NEKROZİTAN FASİİT

Nekrozitan fasiit (**streptokok kangreni** olarak da adlandırılır) subkütanöz dokuda derinde oluşan enfeksiyonlardır. Fasya boyunca yayılır ve yoğun kas ve yağ yıkımı belirgin özelliğidir (Şekil 22–4). Mikroorganizma (basında "et yiyen bakteri" olarak yer almıştır) dokuların içine hasarlı deriden (minör kesik veya travma, veziküllü viral enfeksiyonlar, yanık, cerrahi) girer. Başlangıçta selülit bulguları vardır. Daha sonra hava kabarcıkları ve kangren (kan akımının engellenmesi nedeniyle doku nekrozu) ve sistemik belirtiler gelişir. Toksisite, çoklu organ yetmezliği ve ölüm bu hastalığın prognozunu oluşturur. Bu nedenle tıbbi müdahale hastanın kurtarılması için gereklidir. Antibiyotik ile tedavi edilebilen selülitin tersine fasiit tedavisi için aynı zamanda enfekte dokunun cerrahi debridmanı gereklidir.



Şekil 22–4. *S. pyogenes*'in neden olduğu nekrozitan fasiit. 3 gün süren halsizlik, yaygın kas ağrısı ve düşük seviyeli ateşle getirildi. 3 saat sonra ağrı dayanılmaz olup baldırda lokalize oldu. **A**, Baldırdaki iki adet küçük, pembe bül. **B**, cerrahi işlemi sırasında bulunan yaygın nekrotizan fasiitis. Hasta agresif cerrahi ve tıbbi müdahaleye rağmen kaybedildi. *(From Cohen J, Powderly W: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.)*

STREPTOKOK TOKSİK ŞOK SENDROMU (Klinik Olgu 22–1)

Antibiyotik kullanımı başladıktan sonra ciddi *S. pyogenes* enfeksiyonlarının sıklığı azalmaya başlamıştır. Ancak bu durum, 1980'lerin sonunda çoklu organ tutulumu ile seyreden toksik tabloların tanımlanmaya başlamasıyla dramatik olarak değişmiştir. Bu hastalarda başlangıçta enfeksiyon bölgesinde yumuşak doku inflamasyonu, ağrı ve ateş, titreme, halsizlik, bulantı, kusma ve ishal gibi enfeksiyona özgül olmayan bulgular saptanmıştır. Şok ve organ yetmezliği ilerledikçe (böbrek, akciğer, karaciğer, kalp) ağrı şiddetlenir. Bulgular stafilokok toksik şok sendromuyla benzerdir. Bununla birlikte stafilokok hastalığının tersine streptokok hastalığı olanların çoğu bakteriyemiktir ve birçoğunun nekrotizan fasiiti de bulunur. Yaş gruplarının çoğu **streptokokkal toksik şok sendromuna** duyarlı olmakla birlikte immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, kanser, şeker hastalığı, kalp ve akciğer hastalıkları, varisella zoster virüs enfeksiyonları gibi özel bazı durumlarda hastalık riski artmıştır. Damar içi ilaç bağımlıları ve alkoliklerde de aynı şekilde hastalık riski yüksektir. Bu sendromdan sorumlu *S. pyogenes* suşları farenjit etkeni olan suşlardan farklıdır. Çoğu M serotip 1 veya 3 te yer alır ve çoğunlukla belirgin bir mukopolisakkarit hyaluronik asit kapsülleri vardır (mukoid suşlar). Özellikle SpeA ve SpeC gibi pirojenik ekzotoksin üretimi bu mikroorganizmaların belirgin özelliğidir.

DİĞER SÜPÜRATİF HASTALIKLAR

S. pyogenes puerperal sepsis, lenfanjitis ve pnömoni gibi çeşitli süpüratif enfeksiyonların da nedenidir. Bu enfeksiyonlar halen görülse de antibiyotik tedavisinin başlangıcından sonra görülme sıklığı azalmaya başlamıştır.

Klinik Olgu 22–1. Streptokok Toksik Şok Sendromu

Streptokok toksik şok sendromu oldukça korkutucu ölümcül bir enfeksiyondur. Bu Cone ve ark.larının sunduğu bir hasta ile de gösterilmiştir. (Cone ve ark.: N Engl J Med 317: 146-149, 1987). 46 yaşında erkek hasta, Alman çoban köpeği tarafından bacağı tırmalanmıştı ve ertesi gün işte iken yarası yeniden açıldı. Aynı akşam ateşi orta derecede yükseldi, titreme, sırt ağrısı ve kas ağrısı başladı. Acil polikliniğe getirildiğinde lezyon bölgesinde minimal kızarıklık ve yumuşak dokudan ince bir seröz akıntı saptandı. Doku ve kan kültürleri yapıldı ve İ.V antibiyotik başlandı. Daha sonra YBÜ'ne gönderildi. Çünkü kızarıklık yayılmıştı ve yumuşak dokuda birçok bül oluşmuştu. Hastaya cerrahi müdahale yapılarak kas dokusundan sarımsı bir sıvı boşaltıldı. Cerrahi bölge ve ilk alınan doku örneğinde *S pyogenes* üredi. Cerrahi debridmana devam edildi ve hasta kötüleşti, karaciğer fonksiyonları bozuldu, solunum güçlüğü ve kardiyak anomaliler başladı. Hastaneye getirildikten sonraki üçüncü günde hasta kaybedildi. Hastalığın fulminan gidişi ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle bu tür hastalarda agresif medikal girişimlerin gerekliliğinin altı çizilmelidir.

BAKTERİYEMİ

S. pyogenes kan kültürlerinde en çok tanımlanan beta hemolitik streptokoklardan birisidir. Farenjit, piyoderma ve erizipel gibi lökalize enfeksiyonları olan hastalarda bakteriyemi nadiren görülür. Kan kültürleri çoğunlukla nekrotizan fasiit ve toksik şok sendromlu hastalara aittir. Bu hasta popülâsyonunda mortalite oranı yaklaşık %40'tır.

Süpüratif Olmayan Streptokok Hastalıkları

ROMATİZMAL ATEŞ

Romatizmal ateş *S. pyogenes* farenjitinin süpüratif olmayan komplikasyonudur. Kalp, eklemler, damarlar ve subkütanöz dokuyu tutan inflamatuvar değişiklikler belirgin özellikleridir. Kalp tutulumu pankardit (endokardit, perikarit, miyokardit) olarak görülür ve sıklıkla deri altı nodüllerle birliktedir. Kalp kapakçıklarında kronik ilerleyici hasar görülebilir. Eklem belirtileri artraljiden frank artritine kadar değişebilir ve gezici özellikte birçok eklem tutulumu görülmüştür (tutulum bir eklemden diğerine kayar).

Romatizmal ateş sıklığı ABD'de 1961'de yılda on binden fazla görülürken 1994'te (en son zorunlu raporlama yılı) yüz on iki olgu rapor edilmiştir. Bunun aksine hastalığın sıklığı gelişmekte olan ülkelerde artmaya başlamıştır. Yılda yüz bin çocukta yüz olgu tahmin edilmektedir. Spesifik sınıf 1 M protein tipleri (tip 1–3–5–6 ve 18) romatizmal ateşten sorumlu olan antijenik bölgeleri paylaşmaktadırlar. Buna ek olarak **romatizmal ateş streptokok farenjiti ile birlikte görülürken derinin streptokok enfeksiyonlarında görülmez.** Tahmin edilebileceği gibi hastalığın epidemiyolojik özellikleri streptokok farenjiti ile benzerlik gösterir. Okul çağındaki çocuklarda en sık görülür. Erkek ve kadın ayrımı göstermez ve kış-sonbahar aylarında yaygındır. Romatojenik suşlar bütün farenjitli hastalarda güçlü antikor yanıtı ortaya çıkarır. Romatizmal ateş antibiyotik profilaksisi yapılmaz ise streptokok enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilir.

Romatizmal ateşli hastalıkları tanımlamak için özgün tanı testleri olmadığından tanı klinik bulgulara ve (1) pozitif boğaz kültürü, (2) boğaz sürüntüsünde A grubu antijenlerin saptanması, (3) ASO, anti-DNase B veya anti-hyaluronidaz antikorları gibi geçirilmiş *S. pyogenes* enfeksiyonu kanıtlarının gösterilmesine dayanır. Artmış veya yükselmekte olan antikor titrelerinin yokluğu romatizmal ateşe karşı güçlü bir kanıttır.

AKUT GLOMERULONEFRİT

Streptokok hastalıklarının ikinci süpüratif olmayan komplikasyonu **glomerulonefrittir.** Renal glomerüllerin ödemli akut inflamasyonu, hipertansiyon, hematüri ve proteinüri ile kendini gösterir. Belirli nefritojenik A grubu streptokok suşları bu hastalıkla birliktedir. Romatizmal ateşin tersine akut glomerulonefrit hem farengiyal hem de piyodermal streptokok enfeksiyonlarının sekelidir. Ancak nefritojenik M serotipleri bu iki hastalıkta farklıdır. Hastalığın epidemiyolojik özellikleri başlangıçtaki streptokok enfeksiyonunki ile benzerlik gösterir. Tanı klinik bulgulara ve geçirilmiş *S. pyogenes* enfeksiyonlarının kanıtlarına dayanır. Genç hastalar genellikle sorunsuz iyileşir. Ancak yetişkinlerdeki uzun süreli prognoz açık değildir. Hastalık ilerleyicidir ve renal fonksiyonların geri dönüşümsüz kaybı görülebilir.

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

S. pyogenes ile oluşan yumuşak doku veya piyoderma enfeksiyonlarının hızlı ön tanısı için doku örneklerinden hazırlanan preparatların Gram boyası kullanılabilir. Streptokoklar normalde deride kolonize olmağı için lökositlerle birlikte çiftler veya zincirler şeklindeki gram pozitif kokların bulunması önemlidir. Tersine streptokoklar normal orofarengiyal floranın bir parçasıdır. Bu nedenle solunum yolu örneklerinde bulunmaları farenjitli hastalarda tanısal öneme sahip değildir.

Antijen Saptanması

A grubu streptokokların boğaz sürüntülerinde doğrudan saptanmasında kullanabilen, bakteri hücre duvarındaki gruba özgü karbonhidratlarla reaksiyon veren antikorların kullanıldığı çeşitli immünolojik testler kullanılabilir. Bu testler hızlı, ucuz ve özgüldür. Ancak duyarlılıkları düşüktür (tahminen %90'dan iyi değildir). Bütün negatif sonuçlar boğaz kültürleriyle doğrulanmalıdır. Antijen testleri deri hastalıklarının veya nonsüpüratif hastalıkların tanısında kullanılmaz.

Nükleik Asit Temelli Testler

Farengiyal örneklerde *S. pyogenes*'i saptayan nükleik asit prob testleri ve nükleik asit çoğaltma testleri ticari olarak mevcuttur. Prob testlerinin duyarlılığı immünolojik testlerle aynı kültürden ise daha düşük iken, çoğaltma testleri kültür kadar duyarlıdır ve negatif sonuçlar için doğrulama testleri gerekmez.

Kültür

Çocuklarda boğaz kültürü örneğinin alınmasındaki zorluğa rağmen örnekler posterior orofarenksten elde edilebilir (örneğin tonsiller). Ağzın ön taraflarında daha az bakteri bulunur ve ağız (özellikle tükrük) *S. pyogenes*'in üremesini baskılayan bakterilerle kolonizedir. Bu nedenle uygun şekilde alınmış örneklerin bile kontaminasyonu söz konusudur. İmpetigolu hastalarda *S. pyogenes*'in elde edilmesi sorun değildir. Lezyonun kabuklanmış üst kısmı atılır ve tabanındaki pürülan materyalin kültürü yapılır. Kültür örnekleri açık akıntılı deri püstüllerinden alınmamalıdır. Çünkü bu tür örnekler stafilokoklarla süper-enfektedir. Nekrozitan fasiitli hastalardan alınan kan kültürleri ve dokulardan organizma kolayca elde edilir. Ancak erizipel veya selülitli hastaların derisinde ise göreceli olarak az sayıda organizma bulunur. Daha önce tartışıldığı gibi streptokokların üreme gereksinimleri basittir. Kanlı agar plaklarına antibiyotikler eklenerek (örneğin; trimetoprim-sulfametaksazol) oral bakteriyel floranın üremesi baskılanabilir. Bu seçici plaklar kullanışlı olsa da *S. pyogenes*'in üremesini geciktirebilir ve inkübasyonun uzatılması (2 ila 3 gün) gerekebilir.

Tanımlama (Tablo 22–1)

A grubu streptokoklar **gruba özgül karbonhidrat** antijenlerinin gösterilmesiyle kesin olarak tanımlanabilir. Doğrudan antijen saptama testlerinin başlamasına kadar bu teknik pratik olmamıştır. *S. pyogenes*'in diğer streptokok türlerinden gruba özgül antijenlerle ayrılması, **basitrasine** duyarlılık veya **L-pyrolidonyl arilamidaz (PYR)** enziminin bulunmasıyla da yapılabilir. Basitrasin duyarlılık testi, A grubu streptokok inoküle edilmiş plaklara basitrasin emdirilmiş diskler yerleştirilir, bir gece inkübe edilir ve basitrasin ile üremesi baskılanan suşlar A grubu streptokok olarak kabul edilir. PYR testi L-pirolidonil-β-naftilamidin hidrolize olması ve β-naftilamid açığa çıkması, bunun da p-dimetilaminosinemaldehid ile kırmızı bileşik oluşturmasına dayanır. Bu özgül testin avantajı, bir dakikadan daha az zamanda pozitif ise *S. pyogenes*, negatif ise diğer beta-hemolitik streptokokların tanımlanabilmesini sağlamasıdır.

Tablo 22–1. Sık Görülen Streptokokların Biyokimyasal İdentifikasyonu

Organizmalar	Önemli İdentifikasyon Testleri
S. pyogenes (grup A)	PYR pozitif; bazitrasine duyarlı
S. agalactiae (grup B)	CAMP pozitif; hippurat hidrolizi pozitif
S. dysgalactiae (grup C, G)	PYR negatif; Voges Proskauer (VP) negatif
S. anginosus grup (A, C, F, G ungrp)	PYR negatif; VP pozitif
S. pneumoniae	Optokin duyarlı; safrada eriyen
Viridans grup	Optokin dirençli; safrada erimez

CAMP, Christie, Atkins, Munch-Petersen (test); PYR, L-pyrrolidonly arylamidase

Antikor Saptama

S. pyogenes enfeksiyonu olan hastalar belirli streptokok enzimlerine karşı antikor üretirler. Bağışıklığın sağlanmasında önemli olan antikorlar M proteinlerine karşı oluşanlardır. Ancak bu tipe özgül antikorlar hastalığın seyri sırasında geç dönemde belirirler ve tanıda kullanılmazlar. Streptolizin O ya karşı oluşan antikorlar (**ASO testi**), geçirilmiş streptokok enfeksiyonlarını gösterdiklerinden, akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit tanısında kullanılırlar. Bu antikorlar mikroorganizmayla karşılaştıktan sonraki 3. ve 4. haftalarda belirir ve daha sonrada devam eder. Streptokokkal piyodermalı hastalarda ASO artışı saptanmaz. Hem piyodermalı hem de farenjitli hastalarda, özellikle DNaz B gibi diğer enzimlere karşı antikor üretimi söz konusudur. Streptokok glomerulonefriti şüphesi var ise **anti-DNaz B** çalışılmalıdır.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

S. pyogenes **penisiline** duyarlıdır. Penisilin alerjisi olan hastalarda oral sefalosporinler kullanılabilir. Ancak bu tedavi *Staphylococcus aureus*'un da eklendiği karışık enfeksiyonlarda etkisizdir. Bu gibi olgularda tedavide **oksasilin** veya **vankomisin** bulunmalıdır. Klinik yanıtın zayıf olması ve direnç oranları, tetrasiklin ve sülfonamid kullanımını sınırlamaktadır. Eritromisin ve yeni makrolidlere (örn, azitromisin, klaritromisin) direnç oranları da giderek artmaktadır. Ciddi yumuşak doku enfeksiyonlarında, yoğun cerrahi debridman ve apsenin boşaltılması gerekir.

Tedavi tamamlandıktan sonra, süreğen *S. pyogenes* taşıyıcılığı oluşabilir. Bu durum yeni bir suşla tekrar enfekte olmaktan, hapsedilmiş bir odakta taşıyıcılığın devam etmesinden veya tedaviye yanıtın zayıf olmasından kaynaklanabilir. Henüz penisilin direnci gözlemlenmediğinden penisilin tedavinin tamamlanması için verilebilir. Eğer taşıyıcılık devam ederse yeniden tedavi verilmesi endikasyonu yoktur. Çünkü uzun süreli antibiyotik tedavisi normal bakteriyel florayı da bozabilir. Farenjitli hastalarda antibiyotik tedavisi semptomların düzelmesini sağlar ve hastalığın başlangıcındaki on gün içinde başlanması romatizmal ateşi önler. Antibiyotik tedavisinin akut glomerulonefrit gelişmesini etkilemediği görülmektedir.

Romatizmal ateş tanısı almış olan hastalarda uzun süreli **antibiyotik profilaksisi** gereklidir. Bu hastalarda kalp kapağı hasarı endokardite yatkınlık oluşturduğundan, geçici bakteriyemi oluşturan işlemlerden önce (örneğin diş çekimleri) de antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Özgül antibiyotik tedavisi akut glomerulonefrit gelişmesini önlemez. Bu hastalarda tekrarlayıcı hastalıklar görülmediği için profilaktik tedavi endikasyonu yoktur.

Streptococcus agalactiae (Kutu 22–4)

S. agalactiae B grubu antijeni taşıyan tek streptokok türüdür. Başlangıçta puerperal sepsis etkeni olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığın sıklığı göreceli olarak azalsa da, *S. agalactiae*

Kutu 22–4. Özet: *Streptococcus agalactiae* (B grubu)

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

- Zincir şeklinde bir araya gelmiş, hızlı üreyen gram-pozitif koklardır; gruba özgül karbonhidrat (B antijeni) ve tipe özgül kapsül karbonhidratları (Ia, Ib, II-VIII)
- Virülans başlıca fagositozdan kaçabilme yeteneği olarak saptanır (kapsül ile belirlenen)
- Yeni doğan hastalıklarından sorumludur (erken ve geç başlangıçlı menenjit, bakteriyemi ve pnömoni), gebelerde enfeksiyonlar (endometrit, yumuşak doku enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu), diğer yetişkinlerde (bakteriyemi, pnömoni, kemik ve eklem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları)

Epidemiyoloji

- Üst solunum yollarında ve genital sistemde asemptomatik kolonizasyon
- Yeni doğanın gebelik sırasında veya doğumda anneden aldığı mikroorganizmalar nedeniyle erken başlangıçlı hastalıklar
- Enfeksiyon için yüksek riskli Yenidoğanlar (1) membranların erken rüptürü, uzamış doğum eylemi, erken doğum, annede yaygın B grubu streptokok enfeksiyonu, (2) tipe özgül antikoru olmayan ve düşük kompleman düzeyine sahip anneler
- Genital kolonizasyonu olan kadınlar doğum sonrası enfeksiyonlar için riskli gruptur
- Erkekler ve gebe olmayan kadınlarda hastalık riskini arttıran durumlar, şeker hastalığı, kanser ve alkolizmdir
- Mevsimsel dağılım göstermez

Tanı

- Menenjit için (BOS), pnömoni (alt solunum yolu sekresyonları) ve doku enfeksiyonları için (eksüda) mikroskopi uygundur
- Antijen testleri mikroskopiden daha az duyarlığa sahiptir
- Kültür en duyarlı testtir; seçici besiyeri (LIM) vajinal taşıyıcılığı saptamada kullanılır
- PCR- temelli testler gebelerde vajinal taşıyıcılığı belirlemede kültür kadar hassastır ve ticari olarak edinilebilir
- İzolatlar katalaz (negatif), pozitif CAMP testi, hippurat hidrolizi ve gruba özgül karbonhidratları (B grubu antijeni) ile tanımlanır

Tedavi, Önlem ve Kontrol

- Seçilecek ilaç penisilin G dir; ağır hastalıklarda aminoglikozidlerle kombine edilir; alerjisi olanlarda vankomisin kullanılır
- Yüksek riskli bebekler için doğumdan önceki dört saatte penisilin verilir
- Gebelerde antikor oluşumunu uyarmak amacıyla polivalan konjuge aşılar geliştirilmektedir

yetişkinlerdeki ciddi enfeksiyonların etkeni olduğu kadar, yeni doğanların septisemi, menenjit ve pnömoni etkeni olarak da belirlenmeye başlamıştır (bkz. Kutu 22 -3).

Fizyoloji ve Yapı

B grubu streptokoklar gram pozitiftir (0,6 -1,2 µm). Klinik örneklerden yapılan preparatlarda kısa, kültür preparatlarında uzun zincirler oluştururlar ve bu görünümleriyle *S. pyogenes*'den ayrımı zordur. Zenginleştirilmiş besiyerinde üremesi kolaydır *S. pyogenes*'in kolonilerinin tersine *S. agalactiae*'nın kolonileri daha büyük, etraflarındaki beta hemoliz zonu daha dardır (bkz. Resim 22–2). Bazı suşlar (%1–2) hemolizsizdir. Bu suşların ne sıklıkta izole edildikleri tam olarak tahmin edilememektedir çünkü hemolizsiz suşlarda rutin olarak B grubu antijeni bakılmaz.

S. agalactiae suşları üç tip serolojik özelliğe göre tanımlanırlar: (1) **gruba özgün B grubu polisakkarid antijen** (Lancefield'in ramnoz, N- asetilglukozamin ve galaktozdan oluşan gruplama antijeni), (2) dokuz çeşit **tipe özgün kapsül polisakkaridi** (Ia, Ib ve II den VIII e kadar) ve (3) **yüzey proteinleri** (en sık saptanan **c antijenidir**). Tipe özgün polisakkaridler önemli bir epidemiyolojik göstergedir. Serotip Ia, III ve V kolonizasyon ve hastalıklarda en sık saptanan serotiplerdir. Hastalıklarla birlikte olan serotiplerin ve serotip saptanma sıklıklarının bilinmesi aşı geliştirilmesi açısından önemlidir.

Patogenez ve Bağışıklık

S. agalactiae'nın en önemli virülans faktörü **polisakkarit kapsüldür**. Kapsül hastalarda tipe özgün antikor üretilinceye kadar fagositozu önler. Kapsül antijenine karşı oluşturulan antikor koruyucudur. Bu organizmanın Yeni doğanlar tercih etmesini bir ölçüde bu özellik açıklar. Annede antikor yoksa yeni doğanın enfeksiyon riski fazladır. B grubu streptokokların genital kolonizasyonu erken doğum riskini de artırır ve prematüre yeni doğanlar daha çok enfeksiyon riskine sahiptir. B grubu streptokokların, özellikle tip Ia, III ve V'in yok edilmesi için, komplemanın klasik ve alternatif yolaklarının fonksiyonel olması gerekir. Sonuç olarak, prematüre yeni doğanlarda kolonize olan mikroorganizmanın sistemik yayılımının nedeni, büyük bir olasılıkla, fizyolojik olarak yeni doğanda **kompleman düzeyinin düşük** olması veya nötrofillerinde IgG nin Fc reseptörlerinin veya kompleman reseptörlerinin eksik olmasıdır. Kapsül serotipi Ia, Ib ve II olan streptokoklar siyalik asidin terminal kalıntılarına sahiptir. **Siyalik asit** alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu baskılar, bu da B grubu streptokokların bu serotipleri için fagositozdan kaçma mekanizmasıdır.

Epidemiyoloji

B grubu streptokoklar gastrointestinal sisteminin aşağı kısmında ve genitoüriner sistemde kolonize olurlar. Saptanma sıklığı örneklerin alındığı gebelik haftasına, kültür tekniğine ve örnekleme sayısına göre değişse de gebelerin %10 ile %30 unda geçici vajinal taşıyıcılık saptanır. Gebe olmayan kadınlarda da benzer sıklıkta saptanabilir.

Kolonize annelerden doğan yeni doğanlar %60 annelerinin bakterisiyle kolonize olurlar. Eğer annede kolonizasyon yoğun ise bebeğin kolonizasyon olasılığı da yüksektir. Yeni doğan kolonizasyonu için diğer risk faktörleri, prematüre doğum, uzamış membran rüptürü ve intrapartum ateştir. Yeni doğanlarda, 7 güne kadar olan hastalıklara **erken-başlangıçlı hastalık**; bir hafta ile 3 ay arasında gelişen hastalıklara **geç-başlangıçlı hastalık** adı verilir. Erken başlangıçlı hastalıklarda sık saptanan serotipler Ia (%35 -40), III(%30) ve V (%15) dir. Serotip Ia ve V yetişkin hastalıklarında da en sık saptananlardır.

Kolonizasyonu takiben hastalık, uterus içinde, doğum sırasında veya yaşamın ilk aylarında gelişebilir. *S. agalactiae* yeni doğanın en sık septisemi ve menenjit etkenidir. İntrapartum antibiyotik profilaksisi uygulamasına başlandıktan sonra, yeni doğan hastalıklarında dramatik bir düşüş görülmüştür–1993'lerde yaklaşık 8000 olan enfeksiyon sayısı 2002'lerde 1800'e gerilemiştir.

Yetişkinlerde B grubu streptokok enfeksiyonları yeni doğanlardan daha sıktır (2002'de saptanan invaziv enfeksiyonların sayısı yaklaşık 17.000 dir. Gebelerde hastalığın sıklığı, gebe olmayan kadınlara ve erkeklere göre daha fazladır. Üriner sistem enfeksiyonu, amniyonit, endometrit ve yumuşak doku enfeksiyonu gebelerde en sık saptanan enfeksiyonlardır. Gebe olmayan kadınlarda ve erkeklerde başlıca saptanan enfeksiyonlar deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, bakteriyemi, ürosepsis (bakteriyemiyle birlikte üriner sistem enfeksiyonu) ve pnömonidir. Gebe olmayanlarda hastalığa yatkınlığı artıran durumlar şeker hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, kanser ve HIV enfeksiyonudur.

Hastalıklar

Erken-Başlangıçlı Yeni Doğan Hastalıkları

Uterus içinde veya doğum sırasında bulaşan B grubu streptokoklar, yeni doğanda ilk bir hafta içinde klinik belirtilerle seyreden hastalıklara neden olurlar. Erken- başlangıçlı hastalıklar, **bakteriyemi, pnömoni, menenjit** ve sepsisdir ve diğer mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklardan ayrılamaz. Yeni doğanların çoğunda akciğer tutulumu görüldüğünden ve meningeal tutulum hastalığın başlarında belirtisiz olabildiğinden bütün enfekte çocuklarda, beyin omurilik sıvısının incelenmesi gereklidir. Hızlı tanı ve uygun destekleyici tedavi sayesinde mortalite oranı %5'in altına düşmüştür. Ancak, hayatta kalan menenjitli yeni doğanların %15 ile %30'unda körlük, sağırlık ve ağır mental gerilik gibi nörolojik komplikasyonlar görülür.

Geç -Başlangıçlı Yeni Doğan Hastalıkları

Geç-başlangıçlı hastalıklarda etken dış kaynaklıdır (anne, diğer Yenidoğanlar, v.b.) ve bir hafta ile 3 ay içinde gelişir. Hakim tablolar **bakteriyemi ve menenjittir** ve bunların klinik belirtileri diğer bakterilerin neden olduğundan farklı değildir. Mortalite oranları düşük olmakla birlikte (%3 gibi), menenjitli çocuklarda nörolojik komplikasyonlar sıktır (%25-%50 gibi).

Gebelerde Enfeksiyonlar

Doğum sonrası endometriti, yumuşak doku enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonları gebelik sırasında ve gebeliğin sonlandığı ilk günlerde ortaya çıkan klinik tablolardır. Doğurgan kadınlar çoğunlukla sağlıklı olduğu için uygun tedavi alanlarda prognoz çok iyidir. Endokardit, menenjit ve osteomiyelit gibi bakteriyemiye sekonder komplikasyonlar nadiren görülür.

Erkeklerde ve Gebe Olmayan Kadınlarda Enfeksiyonlar

Bu gruptaki hastalar, gebelerle karşılaştırıldığında daha yaşlıdır ve altta yatan kolaylaştırıcı faktörler vardır. Sıklıkla görülen enfeksiyonlar **bakteriyemi**, **pnömoni**, **kemik** ve **eklem hastalıkları**, **deri** ve **yumuşak doku enfeksiyonlarıdır**. Bu hastalar çoğunlukla bağışık sistemi baskılanmış kişiler olduğundan bu grupta mortalite oranı da yüksektir.

Laboratuvar Tanısı

Antijen Saptama

Ürogenital örneklerde doğrudan B grubu antijen saptamada kullanılan testler bulunmaktadır. Ancak bu testler gebelerde tarama testi ve yeni doğanlarda hastalık riskini belirlemek için duyarlılığı düşük testlerdir. Ayrıca antijen saptama testlerinin BOS örneklerinde duyarlılığı da düşüktür (%30). Gram boyanın duyarlılığı daha yüksektir ve tüm BOS örneklerinde yapılmalıdır.

Klinik Olgu 22–2. Yeni Doğanda B Grubu Streptokoka Bağlı Hastalık

Yeni doğanda geç-başlangıçlı B grubu streptokok hastalığı tanımlanmıştır (Hammersen, ve ark: Eur J Ped 126; 189-197, 1977). Miadında ve normal doğumla dünyaya gelmiş 3400 gr. ağırlıkta erkek bebek. Doğumdan sonraki ilk haftada bütün fiziksel bulguları normal olan bebekte; ikinci haftada emme güçlüğü ortaya çıkıyor. On üçüncü gününde genel bir felç tablosuyla hastaneye getiriliyor. Lomber ponksiyon ile alınan az miktardaki BOS örneğinin kültüründe *Streptococcus agalactiae* serotip III üretiliyor. Hızlıca başlanan tedaviye rağmen hidrosefali gelişmesi nedeniyle artrioventriküler şant yerleştirilmesi gerekiyor. Hasta 3,5 aylık iken psikomotor gelişme geriliği tanısı ile taburcu ediliyor. Bu olgu, B grubu streptokok serotiplerinin neden olduğu geç-başlangıçlı menenjit tablosu ve komplikasyon gelişmesi nedeniyle sunulmuştur.

Nükleik- Asit-Temelli Testler

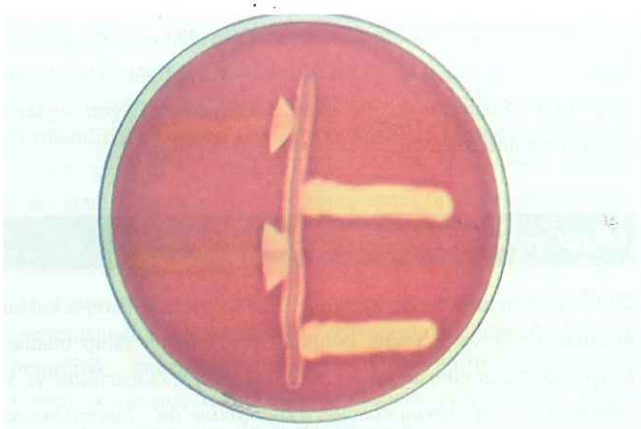
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)-temelli ölçme yöntemleri, FDA tarafından, gebelerden alınan rektal/vajinal sürüntü örneklerinde uygulanmak üzere onaylanmıştır. Testin özgünlüğü ve duyarlılığı kültüre yaklaştığı için B grubu streptokokları saptamada kültüre alternatif hızlı yöntem olarak kabul görmeye başlamıştır.

Kültür

B grubu streptokoklar, zenginleştirilmiş besiyerlerinde 24 saatlik inkübasyon sonunda büyükçe koloniler oluşturarak ürerler (bkz. Şekil 22–2). β hemoliz zonu güçlükle saptanabilecek kadar dar veya yoktur. Bu durum diğer mikroorganizmaların da üreyebileceği örneklerde (vajinal kültür v.b) mikroorganizmanın saptanmasını kolaylaştırır. Bu nedenle, CDC tarafından, 35 ile 37 haftalık gebelerde B grubu streptokok taramasında kullanılmak üzere, antibiyotik eklenerek diğer mikroorganizmaların üremesini baskılayan seçici sıvı besiyerlerinin (kolitsin ve nalidiksik asid içeren LIM besiyeri v.b.) kullanılması önerilmiştir.

Tanımlama

İzolatların ön tanısında, **katalaz negatifliği,** Christie, Atkins, Munch-Peterson **(CAMP) testi** (Şekil 22–5) **ve hippurat hidrolizi** kullanılır. B grubu streptokokların kesin tanısı, gruba özgül karbonhidrat antijenlerin gösterilmesi veya moleküler yöntemlerle yapılır.



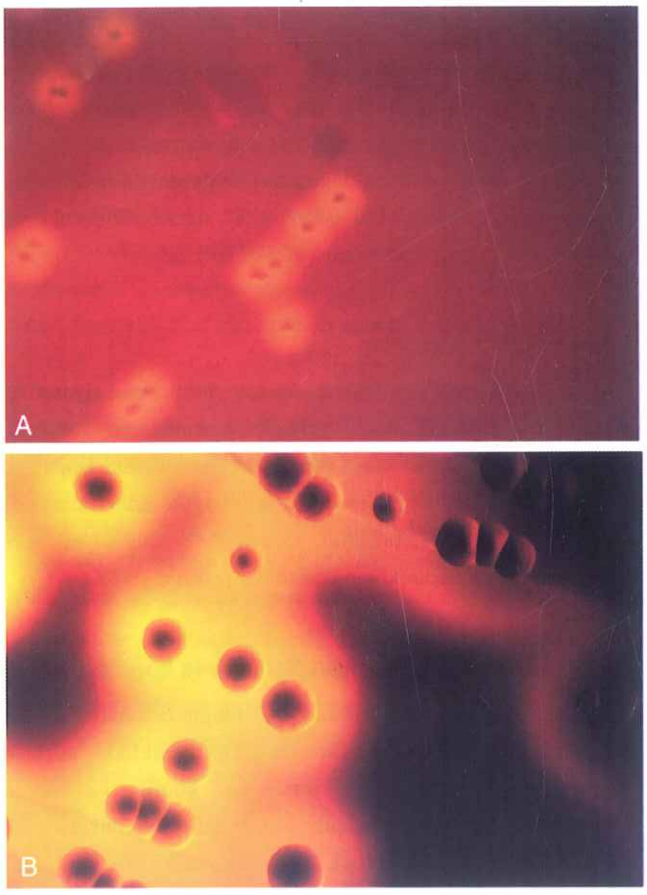
Şekil 22–5. B grubu streptokoklarda CAMP reaksiyonu. B grubu streptokoklar yayılabilen, ısı-stabil protein (CAMP faktör) üretirler. Bu protein *S. aureus*'un B hemolizini arttırır. *S. aureus* (agarın üstünden aşağı doğru çizgi şeklinde ekilmiş) sifingomiyelinaz C üretir. Bu eritrosit membranına bağlanır. CAMP faktöre maruz kalan hücreler hemolize uğrar. (sol taraftaki iki adet pozitif reaksiyonla sağdaki negatifleri karşılaştırınız). *(From Howard BJ: Clinical and Pathogenic Microbiology. St Louis, Mosby, 1987.)*

Tedavi, Önlem ve Kontrol

B grubu streptokoklar tedavide ilk seçenek olan **penisiline** duyarlıdır. Ancak organizmanın üremesini baskılamak için gerekli, minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri *S. pyogenes*'inkine oranla 10 kat fazladır. Bunun yanı sıra, penisiline tolerans (antibiyotiğin üremeyi baskıladığı ancak organizmayı öldürmediği) tanımlanmıştır. Bu nedenle ciddi enfeksiyonların tedavisinde penisilin ile aminoglikozidlerin kombine edilmesi önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan hastalarda alternatif antibiyotik **vankomisin**'dir. Eritromisin ve tetrasikline karşı direnç saptanmıştır.

Yeni doğan enfeksiyonlarını önlemek amacıyla, 35–37 haftalık gebelerin B grubu streptokok **kolonizasyonu** açısından taranması önerilmektedir (ek bilgi için CDC dökümanları: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5111a1.htm). Kolonize ve yüksek riskli tüm gebelere **kemoprofilaksi** uygulanmalıdır. Önceki doğumlarından, invaziv B grubu streptokok enfeksiyonu olan çocuğa sahip olan ve risk faktörlerine sahip gebeler yüksek riskli kabul edilirler. Bu risk faktörleri (1) doğum sırasında 38°C'yi bulan ateş, (2) travaydan 18 saat önce saptanan membran rüptürü ve (3) gebeliğin 35–37 haftalarında vajinal veya rektal örnekte B grubu streptokok pozitifliğidir. Bu durumda doğumdan 4 saat önce I.V penisilin G uygulaması önerilir; penisiline alerjisi olanlarda vankomisin veya sefazolin kullanılır. Bu uygulama ile doğum sırasında, yeni doğanın dolaşım sisteminde, yüksek koruyuculuk düzeyinde antibiyotik konsantrasyonu sağlanır.

Yeni doğan hastalıkları annedeki antikor miktarı ile ilişkili olduğundan, serotip Ia, Ib, II, III ve V'i içeren polivalan aşılarla antikor geliştirilmeye çalışılabilinir. Kapsül polisakkaridleri zayıf immünojendirler; ancak tetanoz toksoidi ile bağlandığında polisakkaridin immünojenitesi artar. Polivalan aşılarla yapılan denemeler, hayvan modellerinde koruyucu antikor seviyelerine ulaşıldığını göstermiştir. İnsanlarda kullanıma uygun aşıların geliştirilmesine başlanmalıdır.



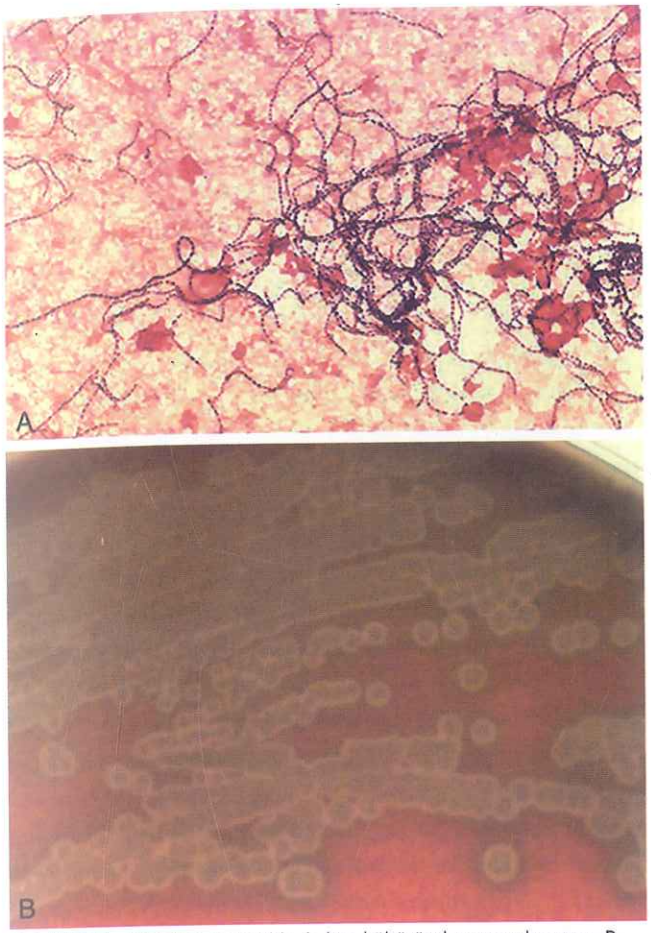
Şekil 22–6. C Grubu Streptokok. **A,** *S. anginosus,* küçük koloni. **B,** *S. dysgalactiae,* geniş kolonili türlür.

Diğer β-Hemolitik Streptokoklar

Sıklıkla hastalık etkeni olabilen beta hemolitik streptokoklar arasında C, G ve F grubu bulunur. Özel öneme sahip olanlar, *Streptococcus anginosus* grubu (*S. anginosus*, *S. constellatus* ve *S. intermedius*) ve *Streptococcus dysgalactiae*'dır. *Streptococcus anginosus* grubunun β-hemolitik üyeleri, A grubu, C, F veya G grubu polisakkarid antijen taşıyabilirler (veya herhangi bir grup antijeni taşımazlar), *Streptococcus dysgalactiae* ise C veya G grubu antijenlerine sahip olabilir. Sadece bir çeşit grup antijeni taşıyan suşlarda grup antijeni belirtilmelidir. *Streptococcus anginosus* grubu küçük koloniler oluşturarak ürer (en az iki günlük inkübasyon gerekir) ve dar bir β hemoliz zonu oluşturur (Şekil 22-6A). Bu türler, *S. pyogenes* dışındaki diğer A grubu streptokokların tersine, özellikle farenjite değil, apse oluşumuna neden olurlar. *S. dysgalactiae* kanlı agarda geniş β hemoliz zonu olan büyük koloniler oluşturur (Şekil 22-6B), bu eğilimi *S. pyogenes*'e benzer. *S. pyogenes* gibi *S. dysgalactiae* farenjiti sonrasında da bazen akut glomerulonefrit komplikasyonu gelişebilir ancak hiçbir zaman akut romatizmal ateş gelişmez.

Viridans Streptokoklar

Viridans grubu streptokoklar α-hemolitik ve hemolitik olmayan streptokoklardan oluşan heterojen bir gruptur. Grup isimleri, bu bakterilerin çoğunun kanlı agarda yeşil pigment ürettiği gözetilerek, viridis (Latince ''yeşil'') den türetilmiştir (Şekil 22–7). Otuzdan fazla tür ve alttür tanımlanmıştır ve bunların çoğu beş alt grupta sınıflanmıştır. Bu sınıflama şeması klinikte önemlidir, çünkü bu gruplarda yer alan türlerin çoğu belirli hastalıklardan sorumludur (Tablo 22–2). Viridans streptokokların bazı üyeleri (örn. *S. anginosus* grubu) β-hemolitik suşlardır ve gruba-özgül polisakkarid antijene sahiptir (bu nedenle bu cinsin



Şekil 22–7. *Streptococcus mitis.* A, kan kültüründen gram boyama. B, α-hemolitik koloniler.

taksonomisi karmaşıktır). Buna ilaveten, *S. pneumoniae Streptococcus mitis* alt grubunun bir üyesidir. *S. pneumoniae* viridans grubunun en virülan üyesi olduğundan ayrıca tartışılacaktır.

Viridans streptokoklar orofarenkste, gastrointestinal sistemde ve genitoüriner sistemde kolonize olurlar. Yağ asitlerinin toksik etkisi nedeniyle, deride nadiren bulunurlar. Diğer streptokokların çoğu gibi viridans türleri de besinsel olarak seçicidir. Kan ürünleri eklenmiş kompleks besiyerlerini tercih ederler ve %5 -10 CO_2 içeren atmosfer koşullarında inkübasyon gerekir.

Geçmişte, viridans grubu streptokokların çoğunun penisiline duyarlı olduğu ve MİK değerlerinin 0,1 µg/mL. den az olduğu bilinmektedir. Oysa ki S. *pneumoniae*'nın da dahil olduğu *S. mitis* grubunda, penisiline orta düzeyde (MİK değerleri 0.2- 2 µg/mL.) ve yüksek düzeyde (MİK >2 µg/mL) dirençli suşlar artan sayılarda, bildirilmeye başlanmıştır. Bu konu bir sonraki bölümde tartışılacaktır. Orta düzeyde dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlar penisilinlerle aminoglikozidler kombine edilerek tedavi edilebilir. Ancak, yüksek düzeyde dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlarda, alternatif antibiyotik olarak geniş spektrumlu sefalosporinler veya vankomisin kullanılmalıdır.

Tablo 22–2. Viridans Grubu Streptokokların Sınıflaması

Grup	Representative Species	Diseases
Anginosus	*S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius*	Beyinde, orofarenkste veya perioneal boşlukta abse
Mitis	*S. mitis, S. pneumoniae, S. oralis*	Subakut endokardit; sepsis nötropenik hastada; pnömoni; menenjit
Mutans	*S. mutans, S. sobrinus*	Diş taşıyıcılığı; bakteriyemi
Salivarius	*S. salivarius*	Bakteriyemi; endokardit
Bovis	*S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, subsp. *pasteurianus*	Gastrointestinal kanser ile birlikte olan bakteriyemi; menenjit
Gruplanamayan	*S. suis*	Menenjit; bakteriyemi; streptokok toksik şok sendromu

Streptococcus pneumoniae (Kutu 22–5)

Pasteur ve Steinberg, *S. pneumoniae*'yı 100 yıl kadar önce birbirlerinden habersiz, ayrı ayrı tanımlamışlardır. O zamandan beri, bu organizmayla ilgili yapılan çalışmalar, moleküler genetik, antibiyotik direnci ve aşıyla ilgili immünprofilaksi bilgilerinin daha da artmasını sağlamıştır. Ne yazık ki, pnömokok hastalıkları halen morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedirler.

Fizyoloji ve Yapı

Pnömokoklar kapsüllü gram-pozitif koklardır. Hücreler 0,5 ile 1,2 µm çapında, oval veya lanset şeklinde, çiftler (**diplokok**) veya kısa zincirler oluşturacak şekilde organize olmuşlardır (Şekil 22–8). Yaşlı hücreler kolayca dekolarize olduklarından gram-negatif görülebilirler. Değişik koloni morfolojileri gösterirler. Kapsüllü suşlar, genellikle geniş (kanlı agarda 1–3 mm çapında; çukulatamsı agarda veya ısıtılmış kanlı agarda daha küçük), yuvarlak ve mukoid; kapsülsüz suşlar daha küçük ve düz görünen koloniler oluştururlar. Bütün koloniler zamanla otolize uğrar, kolonininin ortası önce erimeye başlar ve ortası çökmüş koloni görüntüsü oluşur. Kanlı agarda aerobik ortamda inkübe edilirse β-hemolitik, anaerobik ortamda inkübe edilirse β-hemolitik koloniler oluşur. α-hemoliz görüntüsü pneumolizin enzimi tarafından oluşturulur. Bu enzim hemoglobini yıkar ve yeşil renk oluşur.

Organizma üremek için kan eklenerek zenginleştirilmiş besiyerine gereksinim gösterir. *S. pneumoniae* çeşitli karbonhidratları fermente eder ve en önemli metabolik son ürünü laktik asittir. *S. pneumoniae* glukoz konsantrasyonu yüksek olan

Kutu 22–5. Özet: *Streptococcus pneumoniae*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Uzamış veya "lanset-şeklinde", gram-pozitif koklar çiftler (diplokok) ve kısa zincirler; şeklinde düzenlenmiştir. Hücre duvarında, fosfokolinden (C polisakkarid) zengin bir teikoik asit ve otolitik enzimler (amidaz) bulunur.

Virülans, orofarenkste kolonize olabilme yeteneği (adezyon proteinleri), steril dokulara yayılabilme (pneumolizin, IgA proteaz), lokal inflamasyon yanıtını uyarma (teikoik asit, peptidoglikan parçaları, pneumolizin), fagositik öldürmeden kaçma (polisakkarid kapsül)

Pnömoni, sinüzit, orta kulak iltihabı, menenjit ve bakteriyemiden sorumludur.

Epidemiyoloji

Enfeksiyonların çoğu, nazofarenks veya orofarenksteki organizmaların distal bölgelere (örn. akciğer, sinüs, kulak, kan, meninks) endojen yayılımı ile gelişir; enfeksiyöz partiküllerin kişiden-kişiye yayılımı nadirdir.

Kolonizasyon oranı küçük çocuklarda ve onların doğrudan temasta oldukları yetişkinlerde oldukça yüksektir ve viral solunum yolu enfeksiyonları ve bakterinin solunum yollarından uzaklaştırmasını zorlaştıran diğer durumlar akciğer hastalıklarını kolaylaştırır.

Menenjit için çocuklar ve yaşlılar en yüksek riske sahiptir.

Hematolojik hastalıklar (örn. malinite, orak hücreli anemi) veya fonksiyonel aspleni, fulminan sepsis için riski arttıran durumlardır.

Organizma yaygın olarak her yerde bulunsa da hastalıklar kış aylarında sıktır.

Tanı

Antibiyotik tedavisi almayan hastalarda, mikroskopinin ve kültürün duyarlılığı yüksektir.

Pnömokok C polisakkaritini saptayan antijen testleri BOS da (menenjit) hassas ancak idrarda (menenjit, pnömoni ve diğer enfeksiyonlar) değildir.

Tanıda moleküler testler rutinde kullanılmaz.

Kültür için zenginleştirilmiş besiyerleri gerekir (örn. koyun kanlı agar); organizma antibiyotiklerin çoğuna duyarlıdır, bu nedenle antibiyotik kullanmış olan hastalarda kültürde üreme olmayabilir.

İzolatlar katalaz testi (negatif), optokin duyarlılığı ve safrada erime testleriyle tanımlanır.

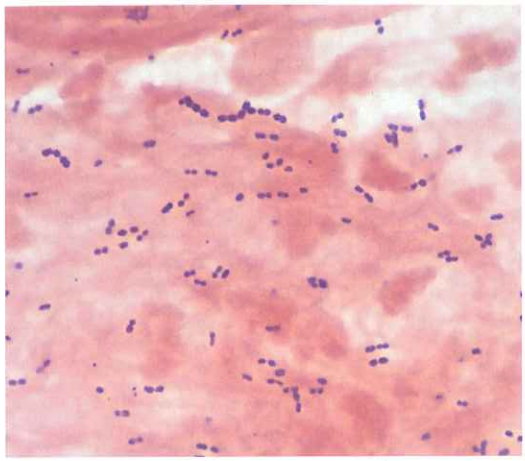
Tedavi, Önlem ve Kontrol

Direnç gittikçe yaygınlaşsa da, duyarlı suşlarda penisilin ilk seçilecek ilaçtır.

Penisilin alerjisi olan hastalarda veya dirençli suşlar söz konusu ise, seftriakson ile vankomisin veya florokinolon kombinasyonu kullanılabilir.

İki yaşının altındaki tüm çocuklarda 7-valanlı konjuge aşı ile aşılama önerilmektedir; hastalık riski taşıyan yetişkinlerde 23-valanlı polisakkarit aşı önerilir.

besiyerlerinde zayıf üreme gösterir. Çünkü bu tür besiyerlerinde laktik asit konsantrasyonu hızla toksik seviyelere ulaşır. Diğer streptokoklar gibi katalaz enzimleri yoktur. Dışarıdan katalaz takviyesi olmazsa (örn. kandan) çukulatamsı agarda gözlendiği gibi hidrojen peroksit birikmesi, S. *pneumoniae* üremesini inhibe eder.



Şekil 22–8. *Streptococcus pneumoniae*'nın gram boyası.

Virülan *S. pneumoniae* suşlarının karmaşık yapıda bir **polisakkarit kapsülü** vardır. Kapsül polisakkariti suşların serolojik sınıflamalarında kullanılır; son olarak, 90 kadar serotip tanımlanmıştır. Sıklıkla izole edilen serotiplerden saflaştırılan kapsül polisakkaritleri polivalan aşılarda kullanılır.

Pnömokokların hücre duvarında bulunan peptidoglikan tabakası, tipik gram-pozitif kok hücre duvarı yapısındadır. N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asid alt birimleri oligopeptid zincirleri oluştururlar ve bu zincirler pentaglisin köprüleriyle çapraz bağlıdırlar. Hücre duvarının bir diğer majör bileşeni **teikoik asittir**. Pnömokok hücre duvarında iki farklı formda teikoik asit bulunur, biri hücre yüzeyinde iken, diğeri plazma membranı lipidlerine kovalen bağlıdır. Yüzeydeki teikoik asit peptidoglikan tabakaya bağlıdır ve kapsül boyunca uzanır. Bu türe özgül yapı, C **polisakkarit** olarak bilinir, Lancefield'in β-hemolitik streptokoklarda tanımladığı gruba özgül karbonhidratlarla bir ilgisi yoktur. C polisakkarit, kalsiyum varlığında serumun globulin fraksiyonuyla (**C- reaktif protein [CRP]**) presipitasyon oluşturur. CRP sağlıklı insanlarda da düşük konsatrasyonda bulunabilir ancak akut inflamasyonlu hastalarda konsantrasyon yükselmiştir (bu nedenle CRP düzeyi inflamasyonun takibinde kullanılır). Bakterinin sitoplazmik membranındaki lipide bağlı teikoik asit memeli hücrelerindeki Forssman yüzey antijenleriyle çapraz reaksiyon verdiğinden **F antijeni** olarak isimlendirilir. Teikoik asitin her iki formu da fosfokolin rezidüleri taşırlar. **Fosfokolin** *S. pneumoniae* hücre duvarına özgüldür ve hücre duvarının hidrolizinde önemli bir düzenleyici rol üstlenmiştir. Fosfokolin hücre bölünmesi sürecinde pnömokok otolizini, **amidaz** gibi enzimlerin aktivasyonu için mutlak gereklidir.

Patogenez ve Bağışıklık

S. pneumoniae ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır ancak, pnömokok hastalıklarının patogenezi ile ilgili öğrenilmesi gereken

daha birçok konu vardır. Hastalık belirtileri, mikroorganizmaya özgül toksinlerin üretilmesinden daha ziyade konağın oluşturduğu bağışık yanıta bağlıdır. Buna rağmen *S. pneumoniae*'nın orofarenkste nasıl kolonize olduğunun, steril vücut bölgelerine nasıl yayıldığının, lokal inflamasyon yanıtı nasıl uyardığının ve fagositer hücrelerin öldürme işleminden nasıl kaçtığının anlaşılması çok önemlidir.

Kolonizasyon ve Göçerme

S. pneumoniae orofarenkste kolonize olduktan sonra, belli durumlarda akciğerlere, paranazal sinüslere ve orta kulağa yayılabilen bir insan patojenidir. Kan yoluyla beyine yayılabilir. Orofarenkste kolonizasyonun başlamasında, bakterinin **yüzey protein adezinleri** epitelyum hücrelerine tutunmasında rol oynar. Bunu takip eden süreçte, eğer bakteri mukus içinde tutulur ve silli epitel hücrelerinin hareketleriyle hava yollarından uzaklaştırılırsa bakterinin alt solunum yollarına göçü engellenmiş olur. Bakteri **sekretuar IgA (sIgA) proteaz ve pneumolizin** üreterek bu savunma yönteminden kaçış yolu bulmuştur. Sekretuar IgA antijen bağlama bölgesi ile doğrudan bakteriye ve musine bağlanarak bakteriyi mukus içinde hapseder. Bakteriyel proteaz bu aşamayı engeller. **Pneumolizin**, *S. pyogenes*'teki streptolizin O benzeri bir sitotoksindir, konak hücre membranındaki kolesterole bağlanır ve membranda delikler oluşturur. Bu nedenle sili epitel hücre ve fagositoz yapan hücrelerde hasar oluşur.

Doku Hasarı

İnflamasyon hücrelerinin enfeksiyon odağına doğru hareketlenmesi pnömokok enfeksiyonlarının karakteristik özelliğidir. Pnömokok teikoik asidi, peptidoglikan fragmanları ve pnömolizin bu süreci belirler. **Teikoik asid** ve **peptidoglikan fragmanları** alternatif kompleman yolunu aktifler, C5a üretimi ile inflamasyon sürecini yönlendirir. Bu etki bakterinin **amidaz** enzimi tarafından hücre duvarı bileşenlerinin serbestleştirilmesiyle arttırılır. **Pneumolizin** klasik kompleman yolunu aktifler ve böylece C3a ve C5a üretilir. Uyarılmış lökositlerden IL–1 ve TNF-α sitokinler salgılanır ve bu sitokinler inflamasyon hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göç etmesine ve ateş, doku hasarı ve diğer karakteristik pnömokok enfeksiyonu belirtilerine neden olur. *S. pneumoniae* tarafından üretilen **hidrojen peroksit**, reaktif oksijen aracılarının oluşmasına ve bu yolla doku hasarına neden olur.

Son olarak, bakteri hücre duvarında bulunan **fosfokolin** endotel hücresi yüzeyinde, lökositlerde, trombositlerde, akciğer ve meninks gibi organların doku hücrelerinde bulunan trombosit aktive edici faktör reseptörlerine bağlanabilir. Bu reseptörlere bağlanarak bakteri hücrelere girebilir. Buralar bakterinin opsonizasyon ve fagositozdan korunduğu yerlerdir, kan ve santral sinir sistemi gibi bölgelere de bu şekilde geçebilirler.

Fagositik Sağkalım

S. pneumoniae **kapsül** varlığı nedeniyle fagositozdan korunabilmesi ve fagositer hücrelerdeki hücre içi öldürme için gerekli olan oksijene bağlı yanmayı pneumolizini ile baskılayabilmesi sayesinde fagositler içinde yaşamını sürdürebilir. Kapsülün bu özelliği *S. pneumoniae* nın virülans faktörüdür. Kapsüllü suşlar insan ve deney hayvanlarında hastalığa neden olurken, kapsülsüzler virülan değildir. Tipe özgü polisakkaritlere karşı oluşan antikorlar immünolojik olarak benzer suşlara karşı da koruma sağlar. Kapsül polisakkaritleri çözünür yapıdadır ve **spesifik çözünür madde (spesifik solubl substance)** olarak bilinir. Serbest polisakkaridler opsonik antikorlara bağlanarak mikroorganizmayı fagositozdan korur.

Epidemiyoloji

S. pneumoniae sağlıklı kişilerde boğaz ve nazofarenkste sıkça saptanır. Kolonizasyon, çocuklarda ve çocuklarla birlikte yaşayan ev halkında diğer yetişkinlere göre daha sıktır. Kolonizasyonun başlaması yaklaşık altı aydır. Bunu takip eden dönemde çocuklar diğer serotiplerle geçici olarak kolonize olurlar. Serotipe özgül bağışıklık geliştiğinden, her bir serotip için özgül antikorlar sentezlendikçe taşıyıcılığın süresi düşer. Yeni serotiplerin edinilmesi yıl boyunca devam etse de taşıyıcılık ve bununla ilişkili olarak gelişen hastalıklar kış aylarında sıktır. Hastalığa neden olan pnömokok suşları taşıyıcılıktakilerle aynıdır.

Mikroorganizma nazofarenks veya orofarenkse kolonize olup buradan akciğerlere (pnömoni), paranazal sinüslere (sinüzit), kulağa (orta kulak iltihabı) veya menenkslere (menenjit) yayıldığında pnömokok hastalıkları gelişir. Tüm bu sayılan hastalıklar sırasında *S. pneumoniae* kana geçebilir.

Yetişkin ve çocuklarda uygulanan aşılar hastalıkların sıklığını azaltmış olsa da mikroorganizma halen toplumdan edinilmiş pnömokok hastalıklarında, menenjitte, orta kulak iltihabında, sinüzit ve bakteriyemilerde sıkça saptanmaktadır. Hastalık çocuklarda ve yaşlılarda daha sıktır; her iki grupta da pnömokok kapsül polisakkaritlerine karşı oluşmuş antikorlar düşük düzeydedir.

Endojen oral mikroorganizma alt solunum yollarına aspirasyonla geçerse pnömoni gelişebilir. Suşların damlacık yoluyla yayılabildiği bilinmesine rağmen epidemiler nadiren saptanmaktadır. Doğal savunma mekanizmaları (epiglotis refleksi, bronşlardaki mukus salgılayan epitelyum, öksürük refleksi, v.b) bozulduğunda, orofarenkste kolonize olan mikroorganizmalar akciğere geçerek hastalığa neden olurlar. Pnömokok hastalıkları influenza gibi viral solunum yolu hastalıklarından sonra ve kronik

solunum yolu hastalıkları, alkolizm, konjestif kalp yetmezliği, şeker hastalığı, kronik böbrek hastalıkları ve splenektomi veya splenik yetmezlik gibi durumlarda sık görülür.

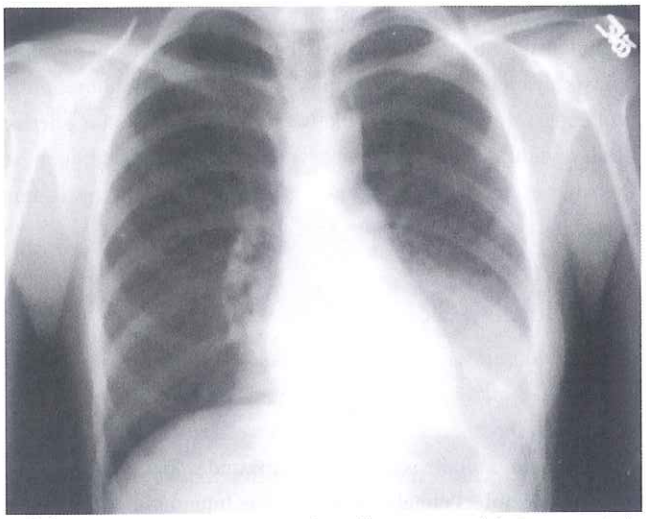
Klinik Hastalıklar

Pnömoni (Klinik Olgu 22–3)

Bakteri alveol boşluklarında çoğaldığı zaman pnömokok **pnömonisi** gelişir. Aspirasyon sonrası, besinsel olarak zengin ödem sıvısının içinde bakteriler hızla ürer. Eritrositler konjesyonlu kapillerlerden geçerek alveollerde birikir, bunu nötrofiller ve makrofajlar izler. Kapsüle spesifik antikorlar geliştiğinde mikroorganizmanın fagositozu kolaylaşır.

Pnömokok pnömonisinde klinik belirtiler aniden başlar, üşüme, titreme ve 39–41°C'yi bulan ateş saptanır. Semptomların başlangıcından önceki 1–3 gün hastalarda viral solunum yolu enfeksiyon belirtileri bulunur. Hastaların çoğunda kanlı balgam ve göğüs ağrısı (plörezi) vardır. Hastalık çoğunlukla aspirasyonla birlikte olduğundan akciğerin alt loblarında lokalize olur (bu nedenle **lober pnömoni** olarak adlandırılır; Şekil 22–9). Bununla birlikte çocuklar ve yaşlı hastalarda daha yaygın bronkopnömoni gelişir. Uygun antibiyotik kullanımıyla hastalar klinik olarak hızla, radyolojik olarak 2–3 haftada düzelirler.

Ortalama mortalite oranı, bakterinin serotipinden, hastanın yaşı ve altta yatan hastalıklarından etkilense de yaklaşık %5 kadardır. Mortalite oranı *S. pneumoniae* tip 3 serotipiyle gelişen hastalıklarda, yaşlılarda ve bakteriyemililerde daha yüksektir. Splenektomili ve splenik yetmezliği olan hastalarda antikor üretiminde ve bakterinin temizlenmesinde bozukluk olduğundan daha ciddi hastalıklar gelişir. Bu hastalarda, hastalıklar fulminan gidişlidir ve mortalite oranı yüksektir.



Şekil 22–9. *S. pneumoniae*'nın neden olduğu pnömoni hastasının solt alt lobunda yoğun konsolidasyon. *(From Mandell G, Bennett J, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.)*

Spesifik serotipler (serotip 3 v.b.) dışında pnömokok pnömonilerinde abse oluşumu sık değildir. Hastaların %25'inde plevral efüzyon gelişir ve ampiyem (pürülan efüzyon) seyrek saptanan bir komplikasyondur.

Sinüzit ve Orta Kulak İltihabı

S. pneumoniae paranazal sinüslerin ve kulağın akut enfeksiyonlarında sık saptanan etkenlerdendir. Hastalık çoğunlukla viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyen PNL infiltrasyonu ve sinüs ve orta kulak tıkanmasını izler. Orta kulak enfeksiyonları daha çok küçük çocuklarda, bakteriyel sinüzit ise bütün yaş gruplarında görülür.

Menenjit

S. pneumoniae bakteriyemi, kulak ve sinüs enfeksiyonları, kafa travması sonrasında, subaraknoid aralık ve nasofarenks komşulukları nedeniyle meninkse ulaşır. **Pnömokok menenjitleri** yeni doğanda seyrek olsa da, çocuk ve yetişkinlerde sıkça saptanır. Mortalite ve ciddi nörolojik kayıplar diğer mikroorganizmaların neden olduğu menenjitlere göre 4 ile 20 kez daha sıktır.

Bakteriyemi

Bakteriyemi pnömokok pnömonilerinde %25–30, menenjitlilerde %80'den daha fazladır. Sinüzit ve orta kulak iltihabı olan

Klinik Olgu 22–3. *Streptococcus pneumoniae* Kaynaklı Pnömoni

Costa ve ark. (Am J Hematol 77: 277-281, 2004) hastaneye yatırılmadan 3 gün öncesine kadar sağlık durumu iyi olan 68 yaşında kadın hasta tablosunu tanımlamıştır. Hastada ateş, titreme, artan güçsüzlük ve plöritik göğüs ağrısıyla prodüktif öksürük gelişmiştir. Hastaneye başvurduğunda febril olan hasta yüksek nabız ve solunum oranına ve orta derecede solunum yetmezliğine sahipti. Başlangıçta laboratuvar bulguları hastanın lökopeni, anemi ve akut renal yetmezliği olduğunu gösterdi. Göğüs grafisi, plevral efüzyonla sağ ve sol alt loblarda infiltrasyona işaret etti. Florokinolon tedavisi başlanan hastanın kan ve solunum yolu örneklerindeki kültüründe *Streptococcus pneumoniae* izole edildi. İlave testler (serum ve idrar protein elektroforezi) hastanın multiple myeloma olduğunu ortaya koydu. Hastanın enfeksiyonu 14 günlük antibiyotik tedavisi ile çözümlenmiştir. Bu hasta, tipik pnömokoksik lober pnömoni tablosunu ve kapsüllü organizmalarla mücadele edemeyen hastalardaki enfeksiyona karşı artan duyarlılık tablosunu sergilemektedir.

hastalarda ise bakteriyemi genellikle yoktur. Kalp kapağı normal veya hasarlı olan hastalarda endokardit gelişebilir ve kapak dokusunda hasar sıktır.

Laboratuvar Tanısı

Mikroskopi

Balgamın **Gram boyası** pnömokok pnömonisi ve menenjitinin tanısı için hızlı yoldur. Mikroorganizma tipik olarak uzamış gram-pozitif koklar şeklinde görülür(lanset-şeklinde diplokok), boya almayan kapsülle çevrilidir; ancak özellikle eskimiş kültürlerde iyi boyanmadığından gram-negatif gibi de görülebilir. Ayrıca antibiyotik alan hastalarda morfoloji biraz bozulmuştur. Gram boya **quellung** (Almanca "şişme") ile konfirme edilmelidir. Bu testte polivalan antikapsül antikorları bakteri ile karıştırılır ve karışım mikroskopik olarak incelenir. Bakteri etrafında ışık kırılması olmayan bölgenin daha da genişlemesi pozitif reaksiyonu gösterir.

Antijen Saptama

Pnömokok C polisakkariti idrarla atılır ve ticari olarak bulunan immunassay ile saptanabilir. Test çalışılmadan önce idrarın ultrafiltrasyon ile yoğunlaştırılması maksimum duyarlılık sağlar. Duyarlılık pnömokok pnömonisi nedeniyle bakteriyemisi olan hastalarda %70 olarak bildirilirken özgüllük özellikle çocuk hastalarda daha düşüktür. Menenjitli hastalarda BOS da çalışılırsa özgüllük %100'e çıkar; ancak bu hastalarda idrarda çalışıldığında hem duyarlılık hem de özgüllük düşüktür.

Nükleik Asid - Temelli Testler

Nükleik asid probları ve PCR kültürde üreyen *S. pneumoniae* izolatlarını tanımlamak için geliştirilmiş olup henüz solunum yolu sekresyonları ve BOS gibi klinik örneklerde kullanıma uygun değillerdir.

Kültür

Balgam örnekleri zenginleştirilmiş ve kan eklenmiş nutrient besiyerine ekilmelidir. Pnömonili hastaların örneklerinin yaklaşık yarısında *S. pneumoniae* üretilebilir. Çünkü mikroorganizmanın besinsel gereksinimleri kompleksdir ve oral florasındaki hızlı üreyen bakteriler tarafından üremeleri inhibe olur. Balgam örneklerinden mikroorganizmanın izolasyonu için seçici besiyerleri kullanılabilir, ancak bu durumda örneklerde hemen her zaman bulunan α-hemolitik diğer streptokoklardan *S. pneumoniae*'yı ayırt etmek özel yetenek gerektirir.

Sinüzit ve otitten sorumlu olan mikroorganizmaların kesin tanımlanması gerekir ve sinüs ve orta kulaktan aspirasyon örnekleri alınmalıdır. Nazofarenksten veya dış kulak yolundan alınan örnekler kültür için uygun değildir. Eğer antibiyotik kullanmaya başlamadan önce örnek alındıysa BOS örneklerinde *S. pneumoniae* izolasyonu zor değildir; bununla birlikte bir doz antibiyotik kullanımı bile üremeyi engelleyebilir.

Tanımlama

S. pneumoniae izolatlarının otolizinleri safra ile karşılaştıktan sonra çok hızlı bir şekilde aktiflenir **(safrada erime deneyi)**. Test kolonilerin üzerine safra damlatılarak yapılır. *S. pneumoniae* kolonileri birkaç dakika içinde erirken diğer α-hemolitik streptokoklarda bir değişiklik olmaz. *S. pneumoniae* suşlarının tanımlanmasında **optokin** (etilhidroküprein dihidroklorid) duyarlılık deneyi de kullanılır. İzolat kanlı agara yayılır ve optokin içeren disk inokülasyonun ortasına koyulur. Bir gecelik inkübasyondan sonra disk çevresinde üremenin inhibisyonu nedeniyle bir zon oluşur. Kesin tanı için ek olarak biyokimyasal, serolojik veya moleküler testler uygulanabilir.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Antibiyotikler bulunmadan önce *S. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde tipe özgül kapsül antikorları infüzyon şeklinde verilirdi. Opsonizasyonla ilgili bu antikorlar fagositozu arttırır ve bakterilerin öldürülmesini kolaylaştırır. Ancak, antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle birlikte bu immünoterapi uygulamasından vazgeçilmiştir.

Penisilin pnömokok hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. 1977'de Güney Afrika'dan penisilin dahil çoklu ilaç direnci olan pnömokok rapor edilmiştir. 1990'lara kadar yüksek düzey penisilin direnci (MİK değeri 2 µg/ml) seyrekti ve Birleşik Devletler'de orta düzey dirençli *S. pneumoniae* oranı %5 olarak bildirildi. Ancak bu durum oldukça dramatik bir şekilde değişti. Şimdi Birleşik Devletlerde suşların neredeyse yarısı dirençli olarak bildirilmekte ve bu durum diğer ülkelerde de geçerliliğini sürdürmektedir. Penisilin direnci bakteri hücre duvarındaki penisilin bağlayan proteinlerin antibiyotiğe ilgisi ile belirlenir. Dirençli bakteri ile enfekte olan hastalarda istenmeyen sonuçlar söz konusudur. Makrolitlere (örn. eritromisin), tetrasikline, sefalosporinlere (örn. seftriakson) direnç artmaya başlamıştır. Bu nedenle ciddi pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde **seftriakson ile florokinolon veya vankomisin kombinasyonu** önerilir.

Hastalığın kontrolü ve önlenmesi için kapsül aşıları geliştirilmektedir. İki yaşından büyük çocuklar ve yetişkinlerin aşılanması için 23 valanlı pnömokok polisakkarit aşıları önerilir. Polisakkaritle T-bağımsız antijenlerdir, B lenfositleri uyarırken T lenfositlere etkileri olmaz. Küçük çocuklar T-bağımsız antijenlere iyi yanıt vermediklerinden bu aşılar etkisizdir. Polisakkaritlerin

konjugasyonuyla hazırlanan aşılar T-yardımcı hücre yanıtını da uyardıklarından yeni doğanlarda primer yanıt ve tekrarlanan aşılarla oluşturulan yanıt güçlüdür. Bu yaklaşım *Haemophilus influenzae* gibi diğer yeni doğan etkenleri için de geçerlidir. İki yaşın altındaki çocuklar için 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı önerilir. Bu aşının etkinliği toplumda yaygın olan invaziv pnömokok serotiplerini içermesine bağlıdır. Aşıların etkinliği ABD ve Avrupa ülkelerinde iyi bulunurken gelişmekte olan ülkelerdeki yaygın serotipleri içermediğinden bu ülkelerde sınırlı kalmaktadır. Bağışıklığı normal yetişkinlerde 23 valanlı polisakkarit aşının immünitesi uzun süreli iken pnömokok enfeksiyon riski yüksek olan bazı kişilerde; (1) asplenik kişiler, orak hücreli anemi, hematolojik maliniteler ve HIV enfeksiyonu; (2) renal transplantasyonlu hastalar; (3) yaşlılar.

Olgu Çalışması ve Sorular

62 yaşında önceden bilinen kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan erkek hasta, acil polikliniğe 40°C'yi bulan ateş, titreme, bulantı, kusma ve hipotansiyon nedeniyle başvuruyor. Hasta aynı zamanda son üç gündür giderek artan miktarlarda sarımsı renkte balgam çıkarıyor. Solunum sayısı 18/dk. ve kan basıncı 94/52 mmHg idi. Akciğer filminde sol akciğerde her iki alt lobu ve lingulayı kapsayan yoğun infiltrasyonlar görüldü. Kan kültürlerinde ve balgam kültüründe *S. pneumoniae* üredi. Sefazolin, vankomisin ve eritromisine duyarlı olan izolat penisiline dirençliydi.

1. Hangi kolaylaştırıcı faktör bu hastada *S pneumoniae*'nın neden olduğu bakteriyemi ve pnömoniye yol açmıştır? Başka hangi hastalar bu enfeksiyona duyarlıdır? Bu mikroorganizmanın neden olduğu başka hastalıklar nelerdir ve kimler bu hastalıklara daha duyarlıdır?
2. Bu izolatın penisiline dirençli olmasının en olası mekanizması nedir?
3. *S. pyogenes, S. agalactiae, S. anginosus, S. dysgalactiae* ve *S. viridans* hangi enfeksiyonlara neden olur?
4. *S. pneumoniae, S. pyogenes* ve *S. agalactiae*'nın majör virülans faktörleri nelerdir?
5. *S. pyogenes*'in neden olduğu toksik şok sendromu stafilokokun oluşturduğundan nasıl ayrılır?
6. *S. pyogenes* hastalıklarından sonra gelişen süpüratif olmayan hastalıklar hangileridir?

Kaynakça

Barry AL: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America. Am J Med 107:28S-33S, 1999.

Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240-245, 1996.

Cunningham M: Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 13:470-511, 2000.

Hava D, LeMieux J, Camilli A: From nose to lung: The regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factors (review). Mol Microbiol 50:1103-1110, 2003.

Greene CM, et al: Preventability of invasive pneumococcal disease and assessment of current polysaccharide vaccine recommendations for adults: United States, 2001-2003. Clin Infect Dis 43:141-150, 2006.

Johnson D, et al: A comparison of group A streptococci from invasive and uncomplicated infections: Are virulent clones responsible for serious streptococcal infections? J Infect Dis 185:1586-1595, 2002.

Kaul R, et al: Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Am J Med 103:18-24, 1997.

Metlay J, et al: Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 30:520-528, 2000.

Schrag S, Schuchat A: Easing the burden: Characterizing the disease burden of neonatal group B streptococcal disease to motivate prevention. Clin Infect Dis 38:1209-1211, 2004.

Schuchat A: Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: Shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 11:497-513, 1998.

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. Emerging Infect Dis 1:69-78, 1995.

23

Enterokok ve Diğer Gram Pozitif Koklar

Çeviren: Abdullah Kılıç

Gram-pozitif koklar katalaz negatif cinsler içinde insan patojeni olarak artan oranda bildirilmeye devam etmektedirler. Ancak, *Streptococcus* (22. bölümde anlatıldı) ve *Enterococcus* (Kutu 23-1) en sıklıkla izole edilen cinslerdir ve insanlarda sık olarak hastalıklara neden olmaktadırlar (Tablo 23-1 ve 23-2). Diğer cinsler nispeten daha nadirlerdir ve burada kısaca bahsedilecektir.

Enterococcus (Kutu 23-2)

Enterokoklar ("enterik koklar") sitoplazmik zar ile ilişkili bir gliserol teikoik asit olan **grup D hücre duvar antijenine** sahip olduğu için önceleri **grup D streptokok** grubu içinde sınıflandırılmışlardır. 1984 yılında, enterokoklar içinde 38 tür bulunan yeni cins *Enterococcus* olarak tekrar sınıflandırılmıştır. Ancak, enterokoklar içinde nispeten birkaç tür insanlar için patojen kabul edilmektedir. Klinik olarak en önemli iki tür ***Enterococcus faecalis*** ve ***Enterococcus feacium***'dur. ***Enterococcus gallinarum*** ve ***Enterococcus casseliflavus*** insan intestinal sisteminin önemli bir kolonizanıdırlar ve yapısal olarak vankomisine dirençli olduklarında dolayı önemlidirler.

Fizyoloji ve Yapısı

Enterokoklar tipik olarak **çiftler ve kısa zincirler** şeklinde bulunan gram-pozitif koklardır (Şekil 23-1). Bu izolatlar mikroskobik görünümleri ile *Streptococcus pneumoniae*'dan kesinlikle ayrılamazlar. Koklar aerobik ve anaerobik olarak ve geniş aralıklı ısıda (10-45 °C) ürerler. Enterokokların karmaşık besin ihtiyaçları (B vitamini, nükleik asitler ve karbon kaynağı olarak glukoz gerektirir) zenginleştirilmiş koyun kanlı agar besiyerinde üremelerini destekler. 24 saatlik inkübasyondan sonra büyük koloniler non-hemolitik, α-hemolitik ve β-hemolitik olarak görülebilir. Bakteri **NaCl** ve safra tuzlarının yüksek konsantrasyonlarında üreyebilmektedir. Bu temel özellik enterokokları diğer katalaz negatif gram-pozitif koklardan ayrımında kullanılmaktadır.

Patogenez ve İmmünite

Enterokoklar güçlü toksinler ve diğer iyi tanımlanmış virülans faktörlere sahip değillerdir (Tablo 23-3). Bu yüzden hastanedeki hastalarda antibiyotik dirençli suşları ile hayatı tehdit eden ciddi problemlere neden olmalarına rağmen tipik olarak bu bakterilerin insan hastalıklarına sınırlı oranda neden oldukları düşünülmektedir.

Bu bakteriler insan bağırsak ve vajinal konak doku hücrelerine bağlanmayı sağlayan **yüzey adezyon proteinlerine** sahiplerdir. Bakteriler **hemolitik aktivite (sitolizin)** ve **preteolitik aktivite** (örneğin jelatin, serin proteaz) oluşturan proteinler salarlar. Bakteriler genellikle fagositik hücrelerden kaçamazlar ve fagositik hücreler tarafından öldürülürler. Enterokokların en önemli özelliği çoğu genel olarak kullanılan antibiyotiklere **yapısal olarak dirençli olmaları** (oksasilin, sefalosporin gibi) ve kazanılmış direnç genlerine sahip olmalarıdır (örneğin aminoglikozid ve vankomisin gibi).

Epidemiyoloji

İsminde de belirtildiği gibi enterokoklar genellikle çeşitli hayvan ve insanların dışkılarından soyutlanan enterik patojenlerdir. *E. faecalis* kalın bağırsakta yüksek konsantrasyonda (her gramda 10^7 mikroorganizma gibi) ve genitoüriner sistemde bulunur. *E. faecium*'un dağılımı *E. faecalis*'e benzer, fakat daha az oranda bulunmaktadır. Enterokoklar geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi edilen hastanede yatan hastalar haricinde genellikle solunum sistemi ve deri yüzeyinde bulunmamaktadır. Bu

Kutu 23–1. Önemli Enterokoklar

Organizma	Evrimsel Kökeni
Enterococcus	*enteron*, "bağırsak"; *coccus*, "tane" (intestinal coccus)
E: faecalis	*faecalis*, dışkı ile ilgili
E. faecium	*faecium*, "dışkı ile"
E. gallinarum	*gallinarum*, "tavuk ile" (orijinal kaynağı evcil kümes hayvanlarının bağırsağı)
E. casseliflavus	*casseli*, "Kassel'in"; *flavus*, "sarı" (Kassel'in sarısı)

Tablo 23–1. Bazı Katalaz Negatif, Gram-Pozitif Kokların İnsan Enfeksiyon ve Kolonizasyonundaki Sıklıkları

Genus	İnsan Kolonizasyonu	İnsan Hastalığı
Enterococcus	Yaygın	Yaygın
Streptococcus	Yaygın	Yaygın
Abiotrophia	Yaygın Değil	Yaygın Değil
Granulicatella	Yaygın Değil	Yaygın Değil
Leuconostoc	Yaygın Değil	Yaygın Değil
Aerococcus	Yaygın Değil	Nadir
Pediococcus	Yaygın Değil	Nadir
Lactococcus	Yaygın Değil	Nadir

Tablo 23–2. Katalaz-Negatif, Gram-Pozitif Koklar ve Hastalıkları

Organizma	Hastalık
Abiotrophia	Bakteriyemi, endokardit (doğal ve prostetik kapaklı), hastane kaynaklı beyin apsesi ve menenjit, göz enfeksiyonu
Aerococcus	Bakteriyemi, endokardit, üriner sistem enfeksiyonu
Enterococcus	Bakteriyemi, endokardit, üriner sistem enfeksiyonu, yara enfeksiyonu
Granulicatella	Bakteriyemi, endokardit (doğal ve prostetik kapaklı), göz enfeksiyonu
Lactococcus	İmmün sistemi baskılanmış hastalarda bakteriyemi, endokardit (doğal ve prostetik kapaklı), üriner sistem enfeksiyonu, osteomiyelit
Leuconostoc	Bakteriyemi, yara enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu ve peritoniti içeren fırsatçı enfeksiyonlar
Pediococcus	Şiddetli immün sistemi baskılanmış hastalarda bekteriyemiyi de içeren fırsatçı enfeksiyonlar
Streptococcus	Bölüm 22'de belirtildi

Kutu 23–2. Özet: Enterokoklar

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Kısa zincirler ve çiftler şeklinde görülen gram-pozitif koklar (*S. pneumoniae*'ya benzerler)
Hücre duvarında grup spesifik antijen (grup D gliserol teikoik asit) vardır.
Virülansı konak yüzeyine yapışma yeteneği, lokalize doku hasarına neden olan proteaz ve sitolizinlerin salınımı ve antibiyotik tedavilerine direnç ile ilişkilidir.
Üriner sitem, yara enfeksiyonu (özellikle intraabdominal ve genellikle polimikrobiyal), bakteriyemi ve endokardit

Epidemiyoloji

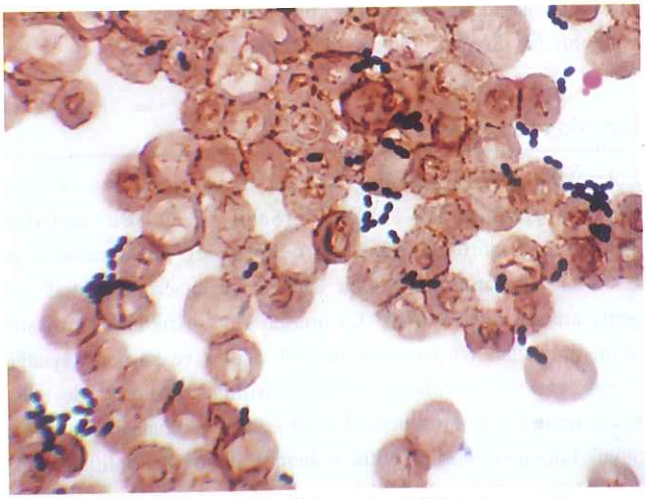
Hayvan ve inanların gastrointestinal sisteminde kolonize olur, normal bakteriyel kolonizasyonu ortadan kaldıran geniş spektrumlu antibiyotik kullanıldığında diğer mukozal yüzeylere yayılır
Hücre duvar yapısı uzun süre çevre ortamında yaşamasına olanak veren tipik gram-pozitif bakteri yapısındadır
Çoğu enfeksiyonlar hastanın kendi florasından kaynaklanmaktadır; bazıları hastadan hastaya yayılarak ortaya çıkar
Uzun süre hastanede yatan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalar risk altındadır (özellikle enterokokların doğal olarak dirençli oldukları sefalosporinlerin kullanılması)

Tanı

Selektif olmayan besiyerinde kolaylıkla ürerler. Organizma basit testler ile ayrılır (katalaz negatif, PYR pozitif, safra tuzu ve optokine dirençli)

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Şiddetli enfeksiyonlarda hücre duvar yapısına etkili bir antibiyotik ile (penisilin, ampisilin veya vankomisin) aminoglikozid kombine edilmesi gerekir; yeni tedaviye girmiş linezolid, kinupristin/dalfopristin ve seçilmiş florokinolonlar tevdide kullanılmaktadır.
Antibiyotik direnci her bir gruptaki ilaçlar için artan oranda gelişmektedir ve çoğu izolat (özellikle *E. faecium*) çoğu antibiyotikle tedavi edilememektedir.



Şekil 23–1. *Enterococcus faecalis* içeren kan kültürünün gram boyaması.

Tablo 23–3. Enterokokkal Virülans Faktörleri

Virülans Faktörler	Biyolojik Etkisi
Yüzey Adezinler	
Agregasyon maddeleri	Epitel hücrelerine bağlanan ve plazmid kazanılmasında rol oynayan sitoplazmik zara gömülü tüy gibi yapı
Enterokokkal yüzey proteinleri	*E. faecalis*'te bulunan kollajen bağlayan adezinler
Salınan Faktörler	
Sitolizin	Gram-pozitif bakterilerin üremesini engelleyen protein bakteriyosin; lokal doku hasarını artırır
Feromon	Nötrofil kemotaksisini artırır; inflamatuvar reaksiyonları düzenleyebilir
Jelatinaz	Jelatin, kollejen, hemoglobin ve diğer küçük peptidleri hidrolize eder
Antibiyotik Direnci	
Çeşitli plazmid ve kromozomal genler	Aminoglikozid, beta laktamlar ve vankomisin direnci

hastalarda antibiyotik kullanımı enterokokların intestinal sistemden diğer mukozal ve deri yüzeylerine yayılmasına olanak verir. Böylece geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilen ve tipik olarak ağır hastalığı olanlar normal kendi mikrobiyal floralarınında bulunan enterokoklar tarafından hastalanırlar.

İntestinal sistemde az sayıda kolonize olduğu bilinmesine rağmen çoğu diğer enterokok türlerinin prevalansı bilinmemektedir. İki tür *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus* genellikle insan bağırsağından soyutlanmaktadır. Bu izolatlar nispeten virülan olmamasına rağmen önemlilerdir. Çünkü insan hastalıkları ile nadiren ilişkili olmalarına rağmen vankomisine yapısal olarak dirençli olmaları ve daha fazla önemli olan *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatları ile karışabileceklerinden dolayı önemlidirler.

Klinik Hastalıklar (Kutu 23-3; Klinik vaka 32-1)

Virülans faktörlerinin yetersizliğine rağmen enterokoklar özellikle hastanede yatan hastalar için önemli bir patojendir. Hatta enterokoklar hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Üriner sistem, periton ve kalp dokusu en sıklıkla etkilenen yerlerdir. Enterokoklar özellikle üriner sitem ve damar içi kateter kullanan ve uzun süredir hastanede yatan ve geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalarda görülmektedirler. Enterokokkal bakteriyeminin en şiddetli

Kutu 23–3. Enterokokkal Hastalıklar: Klinik Özetleri

Üriner Sistem Enfeksiyonu: Çok sıklıkla devamlı kateteri olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve hastanede yatan hastalarda dizüri, piyüri.

Peritonit: Karın travması ve cerrahisi sonrası karında şişme ve hassasiyet; hastalar tipik olarak şiddetli hastadır, ateşlidir ve kan kültürleri pozitiftir.

Endokardit: Kalp kapak veya endotelinin enfeksiyonudur; inatçı bakteriyemi ile ilişkilidir; akut veya kronik olarak görülebilir

komplikasyonlarında biri olan endokardit yüksek mortalite oranı ile seyreden önemli bir hastalıktır. Bakteriyemi ve üriner sistem enfeksiyonları gibi tek organizma hakimiyeti olan enfeksiyonlardan farklı olarak çoğu abdominal ve yara enfeksiyonlarında enterokoklar diğer mikroorganizmalar ile beraber bulunmaktadırlar. Böylece bu tür enfeksiyonlarda enterokokların önemi da az tanımlanmaktadır.

Laboratuvar Tanısı

Enterokoklar seçici olmayan kanlı ve çukulatamsı agar besiyerinde kolaylıkla ürerler. Enterokoklar Gram-boyamada *S. pneumoniae*'ya benzemelerine rağmen basit biyokimyasal testler ile ayrılabilmektedirler. Örneğin enterokoklar optokine dirençlidir (*S. pneumoniae* duyarlıdır), safrada erimez (*S. pneumoniae* erir) ve L-pirrolidonil arilamidaz üretir (tek streptokok türü PYR pozitif olan *Streptococcus pyogenes*'tir). PYR testi genellikle 5 dakikalık spot test olarak yapılmaktadır. Katalaz negatif, PYR-pozitif, çiftler

Klinik Olgu 23–1. Enterococcal Endocarditis

Zimmer ve ark. (Clin Infect Dis 37:e29-e30, 2003) enterokokun neden olduğu bir endokardit olgusunun tedavisindeki güçlükleri tanımlamışlar. Hepatit C, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz esnasında ateş ve titreme gelişen 40 yaşındaki erkek hasta. Bu süreç başlamadan önceki iki ay içinde hasta grup B streptokokkal endokardit için ampisilin, levofloksasin ve gentamisin tedavisi almış. Hemodiyaliz esnasında yapılan kültüründe levofloksasin ve gentamisine dirençli Enterococus faecalis üremiş. Hasta ampisiline alerjik reaksiyon gösterdiği için linezolid ile tedavi edilmiş. Ekokardiyografide mitral ve triküspit kapaklarda vejetasyon görülmüş. Üç haftalık sürerin sonunda hastanın kardiyak durumu bozulmuş ve hasta ampisiline karşı desensitize hale getirilerek, tedavi ampisilin ve streptomisin ile değiştirilmiş. Hastanede yatışının 25. gününde hasarlı kalp kapakları geri dönmüş ve tedavi 6 altı hafta daha uzatılmış. Sonuç olarak, daha önceden hasarlı kalp kapakları olan hastalar geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması ile enterokokların neden olduğu endokarditlere yatkın hale gelmekte tedavi izolatın genellikle kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli hale gelmesinde dolayı güçleşmektedir.

veya zincir yapmış koklar muhtemel olarak enterokok olarak tanımlanabilmektedir. Fenotipik özellikler (pigment oluşturma ve hareket gibi), biyokimyasal testler ve nükleik asit dizi analizleri *E. faecalis* ve *E. faecium* ayırımı ve diğer enterokokların ayrımında gereklidir. Fakat bu konu bu bölümünün dışındadır.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Çoğu antibiyotikler klinik anlamlı konsantrasyonlarında bakterisidal olmadıkları için enterokok enfeksiyonlarının tedavisi karışıktır. Tedavi geleneksel olarak aminoglikozid ve bir hücre duvar etkili antibiyotik (ampisilin ve vankomisin gibi) kombinasyonu ile yapılmaktadır. Ancak, aminoglikozid, ampisilin, penisilin ve vankomisin direnci oluşması önemli bir sorundur. Tipik olarak enterokoklar %25 oranında amioglikozidlere dirençlidir, nerdeyse *E. faecium* izolatlarının tümü ampisiline dirençlidir ve *E. faecium* izolatlarının büyük bir çoğunluğu şu an vankomisine dirençlidir. Bu izolatların aminoglikozid ve vankomisin dirençleri plazmid ile ilişkili oldukları ve diğer bakterilere de aktarılabildikleri için özellikle zordur.

Ampisilin ve vankomisin dirençli enterokokların tedavisi için spesifik yeni antibiyotikler geliştirilmiştir. Bunlar linezolid, kinupristin/dalfopristin ve seçilmiş florokinolonlardır. Maalesef linezolide direnç artmakta, kinupristin/dalfopristin *E. faecalis*'e (en sık görülen tür) etkili olmamakta ve florokinolonlar vankomisin dirençli enterokok izolatlarına karşı zayıf etki göstermektedirler.

Enterokok enfeksiyonlarını önlemek ve kontrol altına almak güçtür. Dikkatli kısıtlı antibiyotik tedavileri ve uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması (enfekte hastaların izolasyonu, hasta ile yapılan işlemlerde eldiven ve önlük giyilmesi gibi) bu bakteriler ile kolonizasyon riskini düşürmektedir. Fakat enfeksiyonun tamamen önlenmesi çok olanaklı değildir.

Diğer Katalaz-Negatif, Gram-Pozitif Koklar

İnsan hastalıkları ile ilişkili diğer katalaz-negatif, gram-pozitif koklar *Abiotrophia*, *Granulicatella*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Aerococcus* ve diğer daha az sıklıkla izole edilen türleridir. Tümü fırsatçı patojenlerdir.

Önceden nutrisyonel defektli streptokoklar olarak isimlendirilmekte olan *Abiotrophia* ve *Granulicatella* problemlidir. Çünkü bu bakteriler kan kültür şişelerinde veya karışık kültürlerde üremelerine rağmen pirodoksal (B_6 vitamini) eklenmemiş kanlı agar besiyerlerine subkültür yapıldığı zaman üremezler. *Leuconostoc* ve *Pediococcus* streptokoklara benzerler fakat streptokoklarda görülmeyen bir özellik olarak vankomisine dirençlidirler. *Lactococcus* enterokok olarak yanlış tanımlanabilmektedir. *Aerococcus* ("hava kokları") tipik olarak hava kökenlidir ve hastaların derilerinin kontaminantı olabilir veya örneğin laboratuvarda işlemi veya toplanması sırasında kontaminant olarak ortaya çıkmaktadır. Gen dizi analizleri haricinde bu mikroorganizmaları tanımlamak güçtür, fakat bu mikroorganizmaların varlığının ve klinik özelliklerinin bilinmesi faydalıdır.

Olgu Çalışması ve Sorular

Yetmişiki yaşında bir hasta 40°C üzerinde ateş, kas ağrısı ve solunum şikayetleri ile hastaneye başvurmuş. İnfuenza tanısı solunum sekresyonundan influenza virüsünün laboratuvarda izole edilmesi ile konmuş. Hastanın hastalığı iki hafta süre ile vankomisin tedavisi aldığı oksasilin dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı pnömoniden dolayı komplike hale gelmiş. Solunum fonksiyonlarının gerilemesi ile hasta *Klebsiella pneumoniae* ikincil enfeksiyon gelişimine neden olan ventilatör cihazına alınmış. Seftazidim (bir sefalosporin) ve gentamisin hastanın tedavisine ilave edilmiş. Dört hafta sonra hasta septik hale gelmiş. Vankomisin, gentamisin ve ampisiline dirençli *E. faecium* üç kan kültür örneğinden izole edilmiş.

1. Hangi predispozan faktörler bu hastayı *E. faecium* ile daha duyarlı hale getirdi.
2. Bu mikroorganizmanın en muhtemel kaynağı neresidir.
3. Enterokokların virülansını artıran faktörler nelerdir.

Kaynakça

Bhavnani SM, et al: A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 36:145-158, 2000.

Coburn PS, et al: Enterococcus faecalis senses target cells and in response expresses cytolysin. Science 306:2270-2272, 2004.

Elsner HA, et al: Virulence factors of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium blood culture isolates. Eur J Clin Infect Dis 19:39-42, 2000.

Facklam R, Elliott JA: Identification, classification, and clinical relevance of catalase-negative, gram-positive cocci, excluding the streptococci and enterococci. Clin Microbiol Rev 8:479-495, 1995.

Garbutt JM, et al: Association between resistance to vancomycin and death in cases of Enterococcus faecium bacteremia. Clin Infect Dis 30:466-472, 2000.

Gilmore MS, et al: Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance. Washington, DC, ASM Press, 2002.

Handwerger S, et al: Infection due to Leuconostoc species: Six cases and review. Rev Infect Dis 12:602-610, 1990.

Leclercq R, Courvalin P: Resistance to glycopeptides in enterococci. Clin Infect Dis 24:545-556, 1997.

Murray BE: Vancomycin-resistant enterococci. Am J Med 101:284-293, 1997.

Shay DK, et al: Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. J Infect Dis 172:993-1000, 1995.

Shepard BD, Gilmore, MS: Differential expression of virulence-related genes in Enterococcus faecalis in response to biological cues in serum and urine. Infect Immun 70:4344-4352, 2002.

24

Bacillus

Çeviren: Özgül Kısa

Bacillus familyası sadece aerobik veya anaerobik üreyen, kok veya çomak şeklinde ve gram pozitif veya gram negatif organizmaları kapsayan farklı bir bakteri koleksiyonundan oluşur. Bütün bakterilerin paylaştığı bu farklı grup özelliği endospor oluşturma kabiliyetidir (Şekil 24–1). Bu familyadaki düzinelerce cinse rağmen, öğrencilerin klinik olarak önemli sadece iki cinsi bilmeleri gerekiyor: ***Bacillus*** (aerob ve fakültatif anaerob sporlu şekilleri Kutu 24–1) ve ***Clostridium*** (mutlak anaerob sporlu şekilleri; 39. bölüme bakınız).

Hemen hemen 200 tür *Bacillus* cinsi içindedir. Neyse ki tıbbın ilgi alanındaki türler oldukça sınırlıdır. Şarbondan sorumlu organizma *Bacillus anthracis*, bu cinsin en önemli üyesidir. Bu tür biyolojik savaşın en korkulan etkenlerinden biri olarak düşünülür. 2001 yılında ABD posta sisteminde bir silah olarak kullanılan *B. anthracis* sporlarının salıverilmesinden dolayı bu organizma ile ilgili potansiyel tehlike tekrar vurgulanmıştır. Bu cins içinde klinik olarak önemli diğer tür gastroenterit, travmatik göz enfeksiyonları, kateter ilişkili sepsis ve nadiren şiddetli pnömoniden sorumlu bir organizma *Bacillus cereus*'dur.

Bacillus anthracis (Kutu 24-2)

Fizyoloji ve Yapı

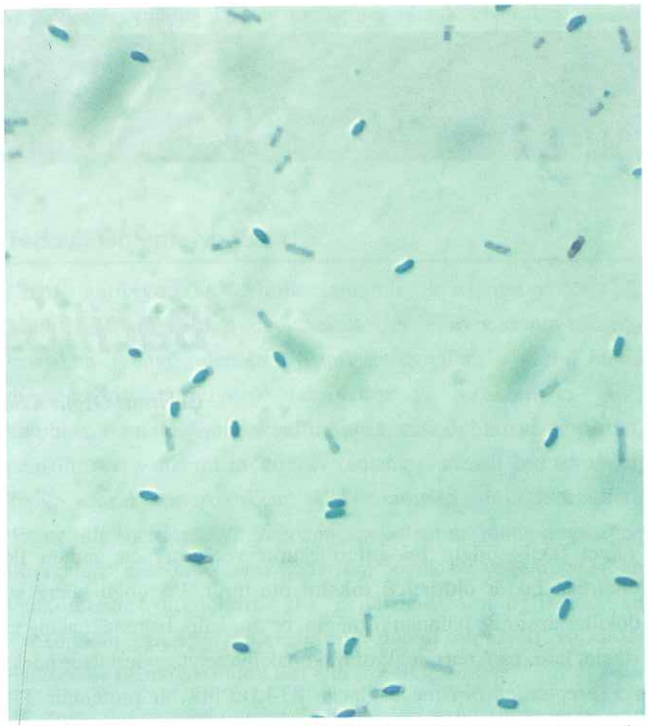
B. anthracis tek veya çift çomaklar veya yılan gibi kıvrılan uzun zincirler olarak düzenlenmiş büyük (1x3–8 µm) bir organizmadır (Şekil 24–2). Sporlar iki-üç günlük kültürlerde kolaylıkla gözlenmesine rağmen, klinik örneklerde görülmezler.

B. anthracis'in kendine özgü tıbbi önemi nedeniyle bu organizmanın toksinlerinin fonksiyonel detaylarını anlamak önemlidir. Virülan *B. anthracis* büyük bir plazmid pXO1 üzerinde üç toksin protein bileşenleri için genler taşır. Birbirinden ayrı proteinler, **koruyucu antijen** (PA), **ödem yapıcı faktör** (EF) ve **öldürücü faktör** (LF) ayrı ayrı toksik değildirler fakat birleştikleri zaman önemli toksinler oluştururlar: Koruyucu antijen ile ödem yapıcı faktör **ödem toksini** oluşturur ve koruyucu antijen ile öldürücü faktör **öldürücü toksini** oluşturur. **PA** çoğu hücre ve dokular üzerinde bulunan (örneğin, beyin, kalp, bağırsak, akciğer, iskelet kası, pankreas, makrofaj) konak hücre yüzeyleri üzerindeki iki reseptörden birisine bağlanan **83-kDa'luk** bir proteindir. PA reseptörüne bağlandıktan sonra, konak proteaz PA'yı 63 kDa'luk fragmanı (PA_{63}) hücre yüzeyinde kalan ve küçük bir fragmanı salınan iki fragmana ayırır. PA_{63} fragmanı yüzük şeklinde yedi fragmanlı bir kompleks biçiminde hücre yüzeyinde kendisi ile ilişkilidir (por öncüsü veya "prepor"). Bu heptamerik kompleks daha sonra LF ve/veya EF'nin üç molekülüne bağlanabilir. Her iki faktör aynı bağlanma bölgesini tanır, bu yüzden bağlanma yarışmalıdır. Kompleksin oluşması endositoz ve asidik bir kompartmana hareketi sitimüle eder. Bu şartlarda heptamerik kompleks transmembran bir por oluşturur ve LF ve EF hücre sitozolüne salınır. LF tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile hücre ölümüne yol açan mitojeni aktive eden protein (MAP) kinaz'a bağlanma kabiliyetinde **çinko bağımlı proteaz**'dır. EF ödemle sonuçlanan, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerini arttıran **kalmodulin bağımlı bir adenilat siklaz**'dır. EF *Bordetella pertussis* ve *Pseudomonas aeruginosa* tarafından üretilen adenilat siklazlar ile ilişkilidir.

B. anthracis tarafından taşınan ikinci önemli bir virülan faktör belirgin bir polipeptid **kapsül** (poli-D-glutamik asit'den oluşan)'dür. Kapsül klinik örneklerde gözlenir fakat özel üreme ortamları kullanılmadıkça in vitro üretilemez. Üç gen (*cap*A, *cap*B ve *cap*C) bu kapsülün sentezinden sorumludur ve ikinci bir plazmid (pXO2) üzerinde taşınır. Muhtemelen sadece glutamik asitten oluştuğu için kapsülün sadece bir tipi tanımlanmıştır.

Patogenez ve İmmünite

B. anthracis'in virülansından sorumlu majör faktörler kapsül, ödem toksin ve öldürücü toksindir. Kapsül çoğalan hücrelerin fagositozunu önler. Ödem toksininin adenilat siklaz aktivitesi



Şekil 24–1. *Bacillus cereus.* Bu özel spor boyamada sporlar malaşit yeşili boyayı tutar.

şarbonda gözlenen sıvı toplanmasından sorumludur. Öldürücü toksinin metalloproteaz aktivitesi tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β) ve diğer proinflamatuar sitokinlerin salınması için makrofajları sitimüle eder. Ayrıca, bu toksin seçilmiş hücre kültürlerinde makrofajların lizisine aracılık eder. PA *B. anthracis*'in majör proteinlerinin, en immunojenik olanıdır. LF ve EF konakçının doğal immün sistemini baskılar.

Epidemiyolojisi

Şarbon aslında ot obur hayvanların bir hastalığıdır; insanlar kontamine hayvanlar veya hayvan ürünlerine maruz kalarak enfekte edilir. Hastalık hayvan aşılama pratiği olmayan veya uygulanamayan ülkelerde ciddi bir problemdir (örneğin, Afrikalı vahşi hayvanlarda yerleşmiş hastalıklar). Aksine, *B. anthracis* ile doğal enfeksiyonlar 1981–1999 yılları arasında sadece beş

Kutu 24–1. Önemli *Bacillus* Türleri

Organizma	Tarihsel Köken
Bacillus	*Bacillum*, "küçük bir çomak"
B. anthracis	*anthrax*, "odun kömürü," kan çıbanı (siyah, deri şarbonu ile ilişkili nekrotik yarayı ifade eder)
B. cereus	*cereus*, "muma benzeyen, mum renkli (tipik olarak donuk, mat veya buzlu cam yüzeyli kolonileri ifade eder)

Kutu 24–2. Özet: *Bacillus anthracis*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Spor oluşturan, hareketsiz, nonhemolitik gram-pozitif çomaklar

Klinik örneklerde gözlenen poli-D-glutamik asit içeren polipeptid kapsül

Virülan suşlar aynı zamanda ödem toksini (koruyucu antijen ve ödem yapıcı faktörün birleşmesi) ve öldürücü toksini (öldürücü faktör ile koruyucu antijen) oluşturmak için birleşen üç enterotoksin üretir

B. anthracis esasen ot oburları, tesadüfi konakçı olarak insanları enfekte eder

Gelişmiş ülkelerde seyrek olarak izole edilir hâlbuki hayvan aşılaması uygulanmayan yoksul bölgelerde yaygındır.

Endüstriyel ülkelerde şarbonun en büyük tehlikesi biyoterörizm ajanı olarak *B. anthracis*'in kullanılmasıdır

Şarbonun üç formu tanımlanmıştır: deri (insanlarda en yaygın), gastrointestinal ve inhalasyon (biyoterörizm)

Tanı

Organizma klinik örneklerde yüksek yoğunlukta bulunur (mikroskopi tipik olarak pozitif) ve kültürde hızla ürer

Başlangıç tanımlaması mikroskopi (gram-pozitif, hareketsiz çomaklar) ve koloni morfolojisi (hemolizsiz, yapışkan koloniler). Kapsülü gösterme ve gama fajı ile lizis, spesifik hücre duvarı polisakkariti için pozitif bir DFA testi veya pozitif nükleik asit amplifikasyon testi kullanılarak doğrulama

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Siprofloksasin deri şarbonu için seçilen ilaçtır: İnhalasyon şarbonu için siprofloksasin veya doksisiklin ilave antibiyotiklerle kombine edilir

Hayvan sürülerinin ve endemik bölgelerdeki insanların aşılanması hastalığı kontrol edebilir, fakat sporları topraktan elimine etmek zordur

Hayvan aşıları etkilidir fakat insan aşılarının faydaları sınırlıdır

Şarbon toksininin etkinliğini engelleyen alternatif tedaviler araştırma dönemindedir

Şekil 24–2. İnhalasyon şarbonlu bir hastanın kanında *Bacillus anthracis.*

vakanın rapor edildiği Amerika'da nadiren görülür. Bu istatistiki bilgi 2001 yılında Amerikan posta servisinin *B. anthracis* sporları ile kasıtlı kontaminasyonu nedeniyle şimdi anlamsız olabilir. Tehlikeli patojene büyük bir popülasyonun maruz kalma riski biyoterörizm çağında dramatik olarak artmıştır. Bir takım milletler topluluğu ve bağımsız terörist gruplar biyolojik savaş programlarına sahiptir. Irak, önceki Sovyetler Birliği ve Japonya'daki Aum Shinrikyo terörist grubu bir silah olarak *B. anthracis*'i kullanmayı denemiştir. Aslında, solunum yolu ile kazanılan şarbon hakkında bildiğimiz şeylerin çoğu 1979 yılında eski Sovyetler Birliğindeki Sverdlovsk'da sporların kaza ile yayılması (68 ölüm ile birlikte en az 79 şarbon vakası) ve *B. anthracis* bulunan mektuplar ile Amerikan posta servisinin çalışanlarının terörist kontaminasyonu (solunum şarbonlu 11 hasta ve deri şarbonlu 11 hasta) ile öğrenildi.

İnsan *B. anthracis* hastalığı (Kutu 24–3) üç yoldan birisi ile kazanılır: **inokülasyon, ağız yolu** ve **solunum yolu.** İnsanlardaki şarbon enfeksiyonlarının aşağı yukarı %95'i kontamine toprak veya deri, keçi kılı ve yünü gibi enfekte hayvan ürünlerine maruz kalan deri vasıtasıyla *Bacillus* sporlarının inokülasyonundan kaynaklanır.

Ağız yoluyla şarbon insanlarda çok nadirdir, fakat ağız yolu ot obur hayvanlarda enfeksiyonun yaygın bir yoludur. Organizma dirençli sporlar oluşturabildiği için, kontamine toprak veya hayvan ürünleri yıllarca enfeksiyöz kalır.

Pek çok insan enfeksiyonu keçi kılının işlenmesi sırasında *B. anthracis* sporlarının inhalasyonundan kaynaklandığı için solunum (akciğer) şarbonu tarihsel olarak **yün eğiricisi hastalığı** olarak adlandırılır. Bu günümüzdeki insan enfeksiyonları için nadir bir kaynaktır; bununla beraber, inhalasyon biyolojik silahla enfeksiyonun en uygun yoludur. Bu spor yapma durumuna bağlı olmasına rağmen, organizmanın enfeksiyöz dozunun düşük olduğuna inanılır. Silah olarak kullanılan sporlar kümelenmeyi azaltmak yoluyla tedavi edilir, böylece sporlar alveolar makrofajların sporları fagosite edebildiği ve bakteriyel çoğalmanın başladığı alt havayollarına ulaşabilir. Bakteriyel çoğalma bronkopulmonerden daha ziyade mediastinal lenf nodlarında görüldüğü için kişiden kişiye geçiş görülmez.

Klinik Hastalıklar (Klinik Olgu 24–1)

Tipik olarak, deri şarbonu hızla veziküllerle çevrili bir ülsere, daha sonra nekrotik bir kabuğa ilerleyen inokülasyon bölgesinde ağrısız bir papülün gelişmesi ile başlar (Şekil 24–3). Sistemik belirtiler, ağrılı lenfadenopati ve şiddetli ödem gelişebilir. Tedavi edilmeyen deri şarbonlu hastalarda ölüm oranı %20'dir.

Gastrointestinal şarbonun klinik semptomları enfeksiyon bölgesinden saptanır. Eğer organizma üst bağırsak sistemine hücum ederse, bölgesel lenfadenopati, ödem ve sepsise rehberlik eden ülserler ağız veya özefagusta oluşur. Eğer organizma çekum veya terminal ileuma hücum ederse, hastada sistemik hastalığa doğru hızla ilerleyen kusma, bulantı ve kırıklık görülür. Gastrointestinal şarbon ile ilgili ölüm oranının %100'e yaklaştığına inanılır.

Şarbonun diğer iki formunun aksine **inhalasyon** şarbonu enfekte hastaların asemptomatik kaldığı sırada uzun süreli bir

Kutu 24–3. *Bacillus* Hastalıkları: Klinik Özet

Bacillus anthracis

Deri şarbonu: etrafı veziküllerle çevrili ülserleşme ve daha sonra kabuk gelişen ağrısız bir papül: ağrılı lenfadenopati, ödem ve sistemik belirtiler gelişebilir

Gastrointestinal şarbon: bölgesel lenfadenopati, ödem ve sepsise yol açan invazyon bölgesinde ülserler oluşur (örneğin, ağız, özefagus, bağırsak)

İnhalasyon şarbonu: Başlangıçta nonspesifik belirtiler ateş, ödem ve lenfadenopati (mediastinal lenf nodları) ile beraber sepsisin hızla başlaması ile takip edilir: hastaların yarısında meningeal semptomlar ve tedavi acilen başlanmadıkça inhalasyon şarbonlu çoğu hasta ölecektir

Bacillus cereus

Gastroenterit: emetik formu kusma ve karın ağrısının hızla başlaması ve kısa sürmesi ile karakterizedir: ishal formu ishal ve karın kramplarının daha uzun bir başlama ve devam süresi ile karakterizedir

Oküler enfeksiyonlar: göz içine bakterinin travmatik girişinden sonra gözün hızla ilerleyen harabiyeti

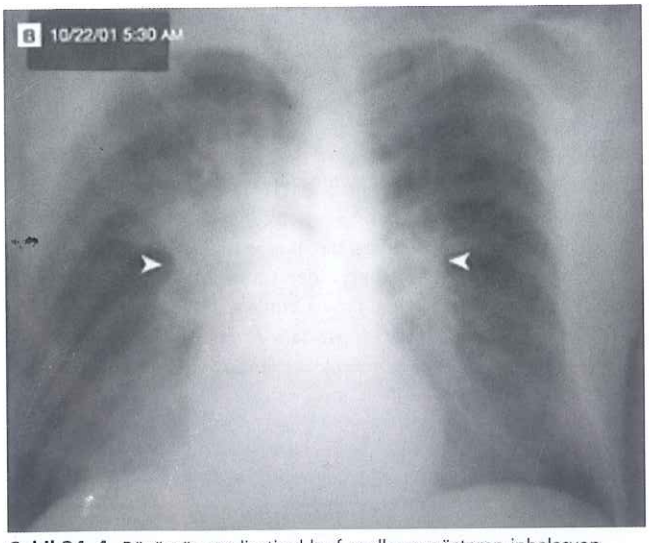
Ağır akciğer hastalığı: immünkompramize hastalarda ağır şarbon gibi akciğer hastalığı

Klinik Olgu 24–1. İnhalasyon Şarbonu

Bush ve ark. tarafından (N Engl J Med 345:1607–1610, 2001) Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 biyoterörizm saldırısında inhalasyon şarbonunun ilk vakası rapor edildi. Hasta lokalize semptomlar bulunmaksızın 4 gündür ateş, kas ağrısı ve keyifsizlik hikayesine sahip Florida'da yaşayan 63 yaşında bir erkekti. Eşi ateş, kusma ve konfüzyon ile uykusundan uyandığı için onu yerel hastaneye getirdi. Fiziksel muayenede, 39°C ateş, 110 nabız ve 150/80 mm Hg kan basıncına sahipti ve nefes alıp verme 18'di. Solunum sıkıntısı not edilmedi. Tedavi tahminen bakteriyel menenjit için başlandı. Başlangıçtaki göğüs radyografisinde akciğer tabanında infiltrasyon ve genişlemiş mediastinum not edildi. BOS'un Gram boyaması birçok nötrofiller ve büyük gram pozitif çomaklar gösterdi. Şarbondan şüphelenildi ve penisilin tedavisi başlandı. Gelişinin 24 saati içinde CSF ve kan kültürleri *Bacillus anthracis* için pozitifti. Hastaneye yatırılışının ilk gününde, hasta hastalık nöbetine tutulmuştu ve entübe edildi. Hastanedeki ikinci gününde, hipotansiyon ve azoteminin ardından renal yetmezlik gelişti. Üçüncü gününde, inatçı hipotansiyon gelişti ve hasta kardiyak arrest oldu. Bu hasta hızlı bir tanı ve uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen, inhalasyon şarbonlu hastaların hızla kötüye gidebildiğini açıklar. Solunum sistemi maruz kalmasına rağmen hastalarda pnömoni gelişmez; anormal göğüs radyografisi hemorajik mediastinit nedeniyledir.

Şekil 24–3. Belirgin eritem, ödem ve vezikül rüptürünü gösteren deri şarbonu. (*Kaynak: Cohen J. Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004*)

latent dönem ile ilişkili olabilir (2 ay veya daha fazla). Sporlar alveolar makrofajların inhale edilen sporları yuttuğu ve onları mediastinal lenf nodlarına taşıdığı alt solunum yollarına ulaşabilir veya nazal geçitte latent kalabilir. Hastalığın başlangıç klinik semptomları ateş, kas ağrısı, verimsiz öksürük ve kırıklık gibi nonspesifiktir. Hastalığın ikinci evresi ateşin hızla ağırlaşan devresi, ödem, mediastinal lenf nodlarının iyice büyümesi (bu akciğer filminde genişlemiş mediastinum gözlenmesinden sorumludur; Şekil–24–4), solunum güçlüğü ve sepsis ile daha dramatiktir. Enfeksiyon yolu inhalasyon ile olmasına rağmen, pnömoni nadiren gelişir. Meningeal semptomlar inhalasyon şarbonlu hastaların yarısında görülür. Şarbondan şüphelenilerek acilen tedavi başlanmadıkça hemen hemen bütün vakalarda başlangıç semptomlarının 3 günü içinde şok ve ölüm gelişir. Serolojik deliller inhalasyon şarbonunun belirti göstermeyen veya asemptomatik biçiminin bulunmadığını gösterir. Hastalığın



Şekil 24–4. Büyümüş mediastinal lenf nodlarını gösteren inhalasyon şarbonu.

geliştiği neredeyse bütün hastalar acil medikal müdahale yoksa ölümcül bir sonuca ilerler.

Laboratuvar Tanısı

B. anthracis enfeksiyonları yaralarda, ilişkili lenf nodları ve kanda çok büyük sayıda organizma bulunması ile karakterizedir. Şarbon periferik kan Gram boyandığı zaman organizmanın görülebildiği birkaç bakteriyel hastalıktan birisidir (Şekil 24–2). Bu yüzden mikroskobik olarak organizmanın saptanması ve kültürü bir problem değildir. Tanısal zorluk taksonomik olarak ilişkili *Bacillus cereus* grubu diğer üyelerinden *Bacillus anthracis*'i ayırmaktır. *B. anthracis*'in ön tanısı mikroskopi ve koloni morfolojisine dayalıdır. Organizmalar uzun, ince, teker teker veya uzun zincirler halinde düzenlenmiş gram-pozitif çomaklar olarak görünür. Sporlar klinik örneklerde gözlenmez fakat düşük bir CO_2'li ortamda inkübe edilen kültürlerde özel bir spor boyasının kullanılmasıyla en iyi şekilde görülebilirler (örneğin, malaşit yeşili boyama; bakınız Şekil 24–1). *B. anthracis*'in **kapsülü** in vivo üretilir ancak tipik olarak kültürde gözlenmez. Kapsül çini mürekkebi (mürekkep partikülleri kapsül tarafından içeri alınmaz ve böylece bakterinin etrafındaki bölge değil, arka plan siyah görünür), M'Fadyean metilen mavisi boyama veya kapsüler polipeptide karşı geliştirilen bir direkt floresan antikor (DFA) testi gibi kontrast bir boyama ile gözlenebilir. Koyun kanlı agarda kültüre edilen koloniler büyüktür, pigmentsizdir ve örneklerin agar plakları üzerine inoküle edildiği sınır boyunca görüntüsü kuru bir "buzlu cam" yüzey ve düzensiz kenarlara sahiptir (morfolojisi "deniz anası başı" olarak tarif edilir). Koloniler agara oldukça yapışkan ve bağlıdır ve eğer kenarları bakteriyolojik bir öze ile kaldırılırsa çırpılmış bir yumurta beyazı gibi dik durumda kalacaktır. Koloniler *B. cereus* ile karşılaştırıldığında nonhemolitiktir. Kültür sıvısının asılı bir damlasında ayrı ayrı çomakların mikroskobik olarak gözlenmesine dayanan hareketlilik testinde *B. anthracis* **hareketsiz** görünecektir. *B. anthracis*'e benzeyen hareketsiz, **nonhemolitik** organizmaların kesin tanımlaması bir halk sağlığı referans laboratuvarında yapılır. Bu kapsül üretimini kanıtlayarak (mikroskopi veya DFA testi ile) ve gama fajı ile bakterinin lizisi veya spesifik bir *B. anthracis* hücre duvarı polisakkariti için pozitif bir DFA testi ile tamamlanır. Bundan başka, nükleik asit amplifikasyon testleri (örneğin, polimeraz zincir reaksiyonu [PCR]) geliştirilmiştir ve referans laboratuvarlarda yapılır. Ayrıca PCR testleri ticari olarak mevcuttur.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

B. anthracis **penisilin**, doksisiklin ve siprofloksasin e duyarlıdır ancak sulfonamid ve geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençlidir. Doksisiklin ve penisiline direnci kodlayan genler *B. anthracis*'e

aktarılmış olduğu için inhalasyon şarbonu şüpheli bir hastayı tedavi etmek için bugünkü tavsiyeler bir veya iki ilave antibiyotik ile siprofloksasin veya doksisiklinin bir veya iki ilave antibiyotikle (örneğin, rifampin, vankomisin, penisilin, imipenem, klindamisin, klaritromisin) kombinasyonu kullanılmalıdır.

Doğal olarak kazanılan insan hastalıklarının kontrolü endemik bölgelerde **hayvan sürülerinin aşılanması** ve şarbondan ölen hayvanların yakılması veya gömülmesini kapsayan hayvan hastalıklarının kontrolünü gerektiriyor. Organizmanın sporları yıllardır toprakta bulunduğu için şarbonun tam eradikasyonu mümkün değildir. Bundan başka, şarbon enfeksiyonlarının tam eradikasyonu güncel bir gerçek biyoterörist ilişkili enfeksiyonların tehlikesi nedeniyle mümkün değildir.

Hayvanların aşılanması etkili bir kontrol önlemidir. Aynı zamanda, aşılama (1) hastalığın endemik olduğu bölgelerde yaşayan insanları, (2) endemik şarbonlu ülkelerden ithal edilen hayvan ürünleri ile çalışan insanları ve (3) asker personeli korumak için kullanılmıştır. Bugünkü aşılar etkili olarak görünmesine rağmen, daha az toksik bir aşı geliştirme çalışmalarına başlanmıştır. Şarbon toksinlerinin inaktive edilmesine alternatif yaklaşımlar koruyucu antijen ve onun reseptör hedefine odaklanmıştır. *B. anthracis* koruyucu antijenine karşı insan monoklonal antikorlarının pasif infüzyonu inhalasyon şarbonunun bir hayvan modelinde ölümü önledi ve gönüllü insanlarda iyi tolere edildi. Ayrıca, koruyucu antijen için hedef hücre yüzey reseptörleri olan sentetik peptid kompleksleri hayvan modellerinde şarbon toksinini nötralize etmek için kullanılmıştır. Geriye kalan, bu alternatif yaklaşımların insan hastalıklarını tedavi etmek için nasıl kullanılabileceğinin kanıtlanmasıdır.

Bacillus cereus

B. anthracis'den başka *Bacillus* türleri aslında nispeten düşük kapasiteli virülansa sahip fırsatçı patojenlerdir. Bu türlerin bir çoğunun hastalıklara neden olduğu bulunmuş olmasına rağmen, *B. cereus* gastroenterit, oküler enfeksiyonlar ve en yaygın gözlenen intravenöz katater ilişkili sepsis hastalıkları ve şiddetli pnömoninin nadir vakaları ile açıkça en önemli patojendir (**Kutu** 24–4).

Patogenez

B. cereus'un neden olduğu gastroenterit **iki enterotoksinden** biri nedeniyle olur (Tablo 24–1). **Isı stabil**, proteolize dirençli enterotoksin hastalığın **emetik formuna**, **ısı labil** enterotoksin **ishal formuna** neden olur. Isı labil enterotoksin *Escherichia coli* ve *Vibrio cholerae*'nın ürettiği toksinlere benzerdir; her biri bol sulu ishale yol açan, barsak epitel hücrelerinde adenilat siklaz-siklik adenozin monofosfat sistemini sitimüle eder. Isı stabil enterotoksinin etki mekanizması bilinmemektedir.

Kutu 24–4. Özet: *Bacillus cereus*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Spor oluşturan, hareketli, gram-pozitif çomaklar
Isı stabil ve ısı labil enterotoksin
Serolizin ve fosfolipaz C'yi kapsayan, sitotoksik enzimler nedeniyle doku harabiyeti
Baştanbaşa tüm dünya topraklarında bulunan
Bakterilerle kontamine yiyecek tüketenler (örneğin, pirinç, et, sebze, sos), delici yaralanması olanlar (örneğin, göze), intravenöz enjeksiyon alanlar ve *B. cereus*'a maruz kalan immünkompremize hastalar risk altındaki insanlardır
Bağışıklığı yeterli hastalarda şarbon gibi bir hastalık yapabilir

Tanı

Bulaştırılmış gıda ürünleri veya non fekal örneklerde (örneğin, göz, yara) organizmanın izolasyonu

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Gastrointestinal enfeksiyonlar semptomatik olarak tedavi edilir.
Oküler enfeksiyonlar veya diğer invaze hastalıklarda yabancı cismin kaldırılması ve vankomisin, klindamisin, siprofloksasin veya gentamisin ile tedavi gerekir.
Gastrointestinal hastalıklar yiyeceklerin uygun hazırlanmasıyla (örneğin, yiyecekler hazırlandıktan sonra hemen tüketilmeli veya soğutulmalıdır) önlenir.

Yine *B. cereus* oküler enfeksiyonlarının patogenezi tam olarak tanımlanamamıştır. En az üç toksinin ilişkili olduğu gösterilmiştir; onlar **nekrotik toksin** (ısı labil bir toksin), **serolizin** (türlere uygun isimlendirilen güçlü bir hemolizin) ve **fosfolipaz C** (güçlü bir lesitinaz)'dir. Bu toksinler ve diğer tanımlanmamış faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan *B. cereus* enfeksiyonlarının özelliği gözün hızla tahrip olma olasılığıdır.

Bacillus türleri deride geçici kolonize olabilir ve kan kültürlerinde önemsiz kontaminantlar olarak değerlendirilebilir. Bununla beraber, damar içi yabancı cisim bulunduğunda bu organizmalar inatçı bakteriyemi ve sepsis belirtilerinden (örneğin, ateş, titreme, tansiyon düşüklüğü, şok) sorumlu olabilirler.

Tablo 24–1. *Bacillus cereus* Gıda Zehirlenmesi

	Emetik form	Diyareik form
Bulaştırılmış yiyecekler	Pirinç	Et, sebzeler
İnkübasyon süresi (saat)	<6 (ortalama, 2)	<6 (ortalama, 9)
Semptomlar	Kusma, mide bulantısı, abdominal kramplar	Kusma, mide bulantısı, abdominal kramplar
Devam süresi (saat)	8–10 (ortalama, 9)	20–36 (ortalama, 24)
Enterotoksin	Isı stabil	Isı labil

Epidemiyoloji

B. cereus ve diğer *Bacillus* türleri hemen hemen bütün çevremizde mevcut her yerde bulunan organizmalardır. Hemen hemen bütün enfeksiyonlar çevresel bir kaynaktan meydana gelirler (örneğin, kontamine toprak). Karakteristik hastalığın yokluğunda klinik örneklerden bakterinin izolasyonu genellikle önemsiz kontaminasyonu gösterir.

Klinik Hastalıklar

Daha önce söz konusu olduğu gibi, *B. cereus* gıda zehirlenmelerinin iki formundan sorumludur: **kusma hastalığı (emetik form)** ve **ishalli hastalık (diyare formu)**. Çoğu hastada hastalığın emetik formu kontamine pirincin tüketilmesinden kaynaklanır. Çoğu bakteri pirincin başlangıçta pişirilmesi sırasında öldürülür, fakat ısıya dirençli sporlar canlı kalır. Eğer pişirilmiş pilav buzdolabında saklanmazsa, sporlar gelişmeye başlar ve bakteri hızla çoğalabilir. Salınan ısı stabil enterotoksin pilav tekrar ısıtıldığında ortadan kalkmaz. Hastalığın emetik formu bakterinin değil enterotoksinin ağız yoluyla alınması ile ortaya çıkan bir zehirlenmedir. Bu yüzden kontamine pirinci yedikten sonra inkübasyon süresi kısadır (1–6 saat) ve aynı zamanda hastalığın devam süresi de kısadır (24 saatten daha az). Semptomlar kusma, mide bulantısı ve abdominal kramplardan oluşur. Ateş ve ishal genellikle yoktur. Diğer bir yandan fulminan karaciğer yetmezliği, bozukluğu mitokondriyal yağ asidi metabolizmasına zarar veren emetik toksinin büyük miktarları ile kontamine yiyeceklerin tüketilmesi ile ilişkilidir. İyi ki bu nadir bir komplikasyondur.

B. cereus gıda zehirlenmelerinin diyare formu kontamine et, sebze ve sosdaki bakterilerin ağız yoluyla alınmasından kaynaklanan, gerçek bir enfeksiyondur. Isı labil toksinin salınması ile takip edilen organizmanın hastanın bağırsak sisteminde çoğalması sırasında daha uzun bir inkübasyon periyodu vardır. Enterotoksin ishal, mide bulantısı ve gelişen abdominal kramplardan sorumludur. Hastalığın bu formu genellikle bir gün veya daha uzun sürer.

B. cereus **oküler enfeksiyonları** genellikle toprakla kontamine bir cisim ile gözlerin travmatik delici yaralanmasından sonra görülür (Klinik Olgu 24–2). *Bacillus* panoftalmisi hemen hemen her yerde yaralanmanın 48 saati içinde ışık algılamasının tam kaybolması ile sonuçlanan hızla ilerleyen bir hastalıktır. Ayrıca intravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlarda oküler belirtilerin görülmesi ile birlikte yayılmış enfeksiyonlar gelişebilir.

B. cereus ve diğer *Bacillus* türleri ile **diğer enfeksiyonlar** intravenöz katater ve santral sinir sistemi şant enfeksiyonları ve ciddi bir şekilde immünsuprese hastalarda pnömoni, bakteriyemi ve menenjitin yanı sıra endokardit (en yaygın ilaç kullanma alışkanlığı olanlarda)'dir. Aynı zamanda immünkompremize hastalar tarafından **çayın** ağız yoluyla alınmasının invaziv *B. cereus* hastalığı açısından artan riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

B. cereus'un nadir bir hastalığı, **immünkompramize hastalarda şarbonu taklit eden şiddetli pnömoni** özel dikkat gerektirir. Louisiana veya Teksas'da oturan hepsi metal çalışanları dört hasta, bu hastalıkla literatürde tanımlanmıştır. En ilginç olan şey ***B. anthracis* pXO1 toksin genlerini** içeren suşlardır ve bu *B. anthracis* poli-D-glutamik asit kapsülü olmamasına rağmen, hepsi **kapsüllü**ydü. Bu suşlar potansiyel tehlikeyi ve aynı anda her yerde bulunan *B. cereus* içine *B. anthracis* virülans genlerini transfer etmenin tahmin edilen kolaylığını ispatladı.

Klinik Olgu 24–2. *Bacillus cereus* Travmatik Endoftalmit

Bacillus cereus'un göz içine travmatik girişinden kaynaklanan endoftalmit ne yazık ki nadir değildir. Bu tipik bir sunumdur. 44 yaşında bir erkek bir sebze bahçesinde çalışıyorken, sol gözü içine metal bir parça saplandığında, kornea ve anterior ve posterior lens kapsülünü tahrip eden travmatik bir göz yaralanmasından zarar gördü. 12 saat sonra gözünde artan bir ağrı ve iltihap gelişti. İltihabı boşaltmak, oküler basıncı rahatlatmak için ameliyat geçirdi ve intravitreal antibiyotikler (vankomisin, seftazidim) ve deksametazon başlandı. Aspire edilen sıvının kültürü *Bacillus cereus* için pozitifti. Ameliyat sonrası siprofloksasin tedavi rejimine ilave edildi. Hemen cerrahi ve medikal müdahale ve arkasından intravitreal antibiyotik enjeksiyonlarına rağmen göz içi inflamasyon devam etti ve organın çıkarılmasını gerektirdi. Bu hasta eğer göz kurtarılacaksa agresif müdahale gereksinimi ve delici göz yaralanmalarındaki riskleri açıklar.

Laboratuvar Tanısı

B. anthracis gibi *B. cereus* ve diğer türler gıda zehirlenmelerinin emetik formu gelişen hastalardan toplanan dışkı örnekleri hariç klinik örneklerden kolayca kültüre edilebilir. Gıda ile bulaşan hastalıkların varlığının doğrulanması için gıdalar (örneğin, pirinç, et, sebzeler) kültüre edilmelidir. Isı stabil veya ısı labil enterotoksinleri saptayan testler çoğunlukla gerçekleştirilemez, bu yüzden çoğu *B. cereus* gastroenterit vakaları çoğu zaman epidemiyolojik kriterler ile teşhis edilir. *Bacillus* organizmaları hızla büyür ve enfekte gözler, intravenöz kültür bölgeleri ve diğer yerlerden toplanan örneklerin kültürü ve Gram boyama ile kolaylıkla saptanır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

B. cereus gastroenteritinin dönemi kısa ve komplikasyonsuz olduğu için, semptomatik tedavi yeterlidir. Diğer *Bacillus* enfeksiyonlarının tedavisi hızlı ve ilerleyen bir dönem ve çoklu ilaç direncinin yüksek insidansına sahip olmaları nedeniyle komplikedir (örneğin *B. cereus* penisilin ve sefalosporin direnç genlerini taşır). **Vankomisin, klindamisin, siprofloksasin ve gentamisin** enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılabilir. Penisilinler ve sefalosporinler etkisizdir. Göz enfeksiyonları hızla tedavi edilmiş olmalıdır. Pişirildikten sonra gıdaların hızla tüketilmesi ve yenmeyen gıdaların uygun soğuklukta saklanması gıda zehirlenmelerini önleyebilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

56 yaşında kadın postal işçisi ateş, diyare ve kusma için tıbbi bakım istedi. Semptomatik tedavi verildi ve toplum hastanesi acil bölümünden taburcu edildi. Beş gün sonra, titreme, kuru öksürük ve plöritik göğüs ağrısı şikayetiyle hastaneye geri döndü. Göğüs radyografisi sağda küçük bir infiltrasyon ve iki yönlü efüzyon gösterdi, ama genişlemiş bir mediastinum bulgusu yoktu. Hastaneye kabul edildi ve sonraki gün solunum durumu ve plevral efüzyonu kötüleşti. Bilgisayarlı göğüs tomografisi büyümüş mediastinal ve servikal lenf nodlarını ortaya çıkardı. Kültür için plevral sıvı ve kan alındı ve 10 saat içinde uzun zincirli gram pozitif çomaklar yönünden pozitifti.

1. Klinik izlenim bu kadının inhalasyon şarbonu olduğudur. İzolatların tanımlanmasını doğrulamak için hangi testler yapılmalıdır?
2. *B. anthracis*'te bulunan üç primer virülans faktörü hangisidir?
3. *B. anthracis*'in ürettiği toksinlerin etki mekanizmasını tanımlayınız.
4. *B. cereus* gıda zehirlenmesinin iki formunu tanımlayınız. Her bir formdan sorumlu toksin hangisidir? Bu iki hastalığın klinik sunumu niçin farklıdır?
5. *B. cereus* göz enfeksiyonlarına sebep olabilir. Bu hastalığın iki risk faktörü hangisidir

Kaynakça

Avashia S, et al: Fatal pneumonia among metalworkers due to inhalation exposure to *Bacillus cereus* containing *Bacillus anthracis* toxin genes. Clin Infect Dis 44:414-416, 2006.

Baggett HC, et al: No evidence of a mild form of inhalational *Bacillus anthracis* infection during a bioterrorism-related inhalational anthrax outbreak in Washington, D.C., in 2001. Clin Infect Dis 41:991-997, 2005.

Basha S, et al: Polyvalent inhibitors of anthrax toxin that target host receptors. Proc Natl Acad Sci 103:13509-13513, 2006.

Bell CA, et al: Detection of *Bacillus anthracis* DNA by LightCycler PCR. J Clin Microbiol 40:2897-2902, 2002.

Collier RJ, Young JAT: Anthrax toxin. Annu Rev Cell Dev Biol 19:45-70, 2003.

Drobniewski FA: *Bacillus cereus* and related species. Clin Microbiol Rev 6:324-338, 1993.

Gaur AH, et al: *Bacillus cereus* bacteremia and meningitis in immunocompromised children. Clin Infect Dis 32:1456-1462, 2001.

Hoffmaster A, et al: Characterization of *Bacillus cereus* isolates associated with fatal pneumonias: Strains are closely related to Bacillus anthracis and harbor B. anthracis virulence genes. J Clin Microbiol 44:3352-3360, 2006.

Krantz BA, et al: A phenylalanine clamp catalyzes protein translocation through the anthrax toxin pore. Science 309:777-781, 2005.

Mahtab M, Leppla SH: The roles of anthrax toxin in pathogenesis. Curr Opin Microbiol 7:19-24, 2004.

Melnyk RA, et al: Structural determinants for the binding of anthrax lethal factor to oligomeric protective antigen. J Biol Chem 281:1630-1635, 2006.

Pickering AK, Merkel TJ: Macrophages release tumor necrosis factor alpha and interleukin-12 in response to intracellular *Bacillus anthracis* spores. Infect Immun 72:3069-3072, 2004.

Saleeby CM, et al: Association between tea ingestion and invasive *Bacillus cereus* infection among children with cancer. Clin Infect Dis 39:1536-1539, 2004.

Subramanian GM, et al: A Phase 1 study of PAmAb, a fully human monoclonal antibody against *Bacillus anthracis* protective antigen, in healthy volunteers. Clin Infect Dis 41:12-20, 2005.

Turnbull PC: Introduction: Anthrax history, disease and ecology. Curr Top Microbiol Immunol 271:1-19, 2002.

25

Listeria ve *Erysipelothrix*

Çeviren: Mustafa Güney

Aerobik spor oluşturmayan gram pozitif çomaklar, heterojen bir bakteri grubudur. Bazıları iyi bilinen insan patojenleri (*Corynebacterium diphtheriae*, *Mycobacterium tuberculosis* gibi...) iken diğerleri insanlarda hastalık oluşturabilen primer hayvan patojenleri (*Erysipelothrix rhusiopathiae, Rhodococcus equi* gibi...) ve tipik olarak yatan veya immün sistemi baskılanmış hastaları enfekte eden (*Corynebacterium jeikeium* gibi...) fırsatçı patojenlerdendir. Her ne kadar hastalığın klinik görünümü karakteristik olabilse de laboratuvarda organizmaların saptanması ve tanımlanması sorunlu olabilir. Şekil olarak üniform olan gram pozitif çomaklar, bu bölümün konusunu oluşturan (Kutu 25-1) ***Listeria*** ve ***Erysipelothrix***'tir. Coryneform çomaklar (*Corynebacterium* genusunu kapsayan) geniş, düzensiz şekilli çomaklar grubunu oluşturur (Bölüm 26'da tartışılmıştır). Çomak şeklindeki bakterilerin en son grubu, hücre duvarlarında uzun zincirli mikolik asit varlığı ile karakterizedir. Bu hücre duvarı komponenti bakterinin Gram boyama ile boyanmasını zorlaştırır. Bu yüzden asit fast boyama geliştirilmiştir. Kısmen veya tamamen asit fast olan bakteriler *Nocardia*, *Rhodococcus* ve *Mycobacterium*'dan oluşur.

Listeria monocytogenes (Kutu 25-2)

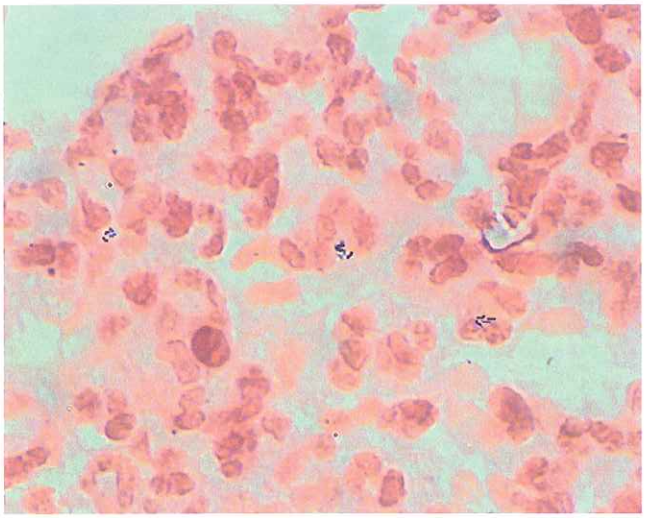
Listeria cinsi altı türden oluşur. ***L. monocytogenes*** ve ***L. ivanovii*** yalnızca tanımlanmış patojen olanlarıdır. *L. monocytogenes* önemli bir insan patojeni iken *L. ivanovii* primer olarak hayvan patojenidir. *L. monocytogenes* **kısa** (0,4-0,5 x 0,5-2 µm) dallanma oluşturmayan, gram pozitif, geniş bir ısı aralığında (1°C - 45°C) ve yüksek konsantrasyon tuz içeren ortamda üreyebilen fakültatif anaerobik **çomak** bakteridir. Kısa çomaklar yalnız, çift halinde ya da kısa zincirler halinde görülebilir (Şekil 25-1) ve *Streptococcus pneumoniae* ya da *Enterococcus*'larla karıştırılabilir. Bu hem *Streptococcus pneumoniae* hem de *L. monocytogenes* menenjite neden olabildiğinden dolayı önemlidir. *L. monocytogenes* oda ısısında **hareketli**, 37°C de çok az hareketli ve sıvı kültürünün bir damlası mikroskopik olarak incelendiğinde karakteristik bir "end ove end tumbling" hareketi sergiler. *L. monocytogenes* koyun kanlı agar plaklarında **zayıf bir β hemoliz** gösterir. Bu farklı özellikler (Gram boyama, hareket, β hemoliz) *Listeria*' nın ön tanımlaması için faydalıdır. Her ne kadar bakteri doğada yaygın dağılım gösterse de insanlarda hastalık sık değildir ve primer olarak iyi belirlenmiş hasta gruplarında; yenidoğanlar, yaşlılar, gebeler ve hücresel immünitesi defektli olan insanlarda sınırlıdır.

Patogenez ve İmmünite

L. monocytogenes **fakültatif intrasellüler bir patojendir**. Kontamine gıdaların alımını takiben *L. monocytogenes*, strese cevap genlerinin koruyucu etkisi sayesinde proteolitik enzimler, mide asiti ve safra tuzlarına maruziyete rağmen yaşayabilirler. Bundan başka konak hücre yüzeyindeki glikoprotein reseptörleriyle (E-cadherin, epiteliyal cadherin gibi...) bakteri yüzey proteinleri (internalin, InlA gibi...) ile etkileşimi yoluyla konak hücrelerine bağlanabilme yeteneğine sahiptir. Diğer internalinler (InlB gibi) konak hücrelerindeki farklı reseptörleri tanıyabilmektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar, enfeksiyonun Peyer plaklarında M hücrelerinde veya eritrositlerde başladığını göstermiştir. Hücre içine penetre olduktan sonra bakteriyi saran fagolizozimin asit pH'sı bakteriyel egzotoksin olan **listeriyolizin O** ve iki farklı **fosfolipaz C** enzimini aktive ederek hücre içine bakterinin girmesine yol açar. Bakteri replike olmaya başlar ve daha sonra hücre membranına doğru hareket eder. Bu hareket bakteriyel bir protein olan bakterinin bir ucunda hücre yüzeyinde lokalize **ActA** sayesinde olur. ActA proteini **aktinin oluşumunu** da koordine eder. Aktin kuyruğunun distal ucu sabit kalırken hareket bakterinin diğer ucuna doğru olur. Böylece bakteri hücre membranına doğru kayar, bakteride parmaksı bir çıkıntı oluşur ve komşu hücre içine itilir. Komşu hücrenin bakteriyi yutmasından sonra **fagolizozim lizisi, bakteriyel**

Kutu 25–1. *Listeria* ve *Erysipelothrix*

Organizma	Adlandırma
Listeria	Listeria, İngiliz cerrah Lord Lister'in adı verilmiştir.
L. monocytogenes	*monocytum*, bir kan hücresi veya monosit; *genero*, üretim (monosit üreten; tavşanlarda monosit üretimini uyaran membran ekstraktları, fakat bu insan hastalığında görülmez)
Erysipelothrix	*erythros*, kırmızı; *pella*, deri; *thrix*, saç (ince, zayıf, inflamatuvar deri lezyonu veya kızarıklık yapan saç benzeri organizmalar)
E. rhusiopathiae	*rhusios*, kırmızı; *pathos*, hastalık (kırmızı hastalık)



Şekil 25–1. Beyin omurilik sıvısında *Listeria monocytogenes*'in gram boyaması.

Kutu 25–2. Özet: *Listeria*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Gram pozitif kokobasiller enterokoklara benzer şekilde, sıklıkla çiftler halinde dizili olarak görülür.
Fakültatif intrasellüler bir patojendir.
Virülan suşlar intrasellüler hareketi sağlayan, aktin üretimine aracılık eden protein (ActA), hemolizinler (listeriyolizin O, iki fosfolipaz Cs), hücre yüzey proteinleri (internalinler gibi) üretir.
4°C'de üreyebilme yeteneği kontamine gıdalarda bakterinin yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına neden olur.

Epidemiyoloji

İnsanlarda (özellikle alt gastrointestinal taşıyıcılık), çeşitli hayvanlarda, sebzelerde, suda ve toprakta bulunur.
Hastalık kontamine gıdaların tüketilmesi (krem peynir, süt, hindi, çiğ sebzeler [özellikle lahana]) veya transplasental yol ile anneden yenidoğana bulaşır; yıl boyunca sporadik ve salgınlar şeklinde görülür, fakat yaz aylarında pik yapar.
Hücresel immünitesi defektli hastalar kadar gençler, yaşlılar ve hamileler hastalık için artmış risk taşırlar.

Tanı

Mikroskopi duyarlı değildir; kültür 4°C'de zenginleştirme veya 2-3 günlük inkübasyona gereksinimi vardır.
Oda ısısında hareketli olması, zayıf β hemolitik, 4°C'de ve yüksek tuz içeren ortamlarda üreyebilme yeteneği tanı kriterleridir.

Tedavi, Önlem ve Korunma

Şiddetli hastalık için seçilecek tedavi penisilin veya ampisilindir. Tek başına veya gentamisin ile kombine kullanılabilir.
Yüksek risk altındaki bireyler az pişmiş veya çiğ hayvansal kökenli gıdaları, krem peyniri ve yıkanmamış çiğ tüketilen sebzeleri yemekten kaçınmalıdır.

replikasyon ve **aynı hareketler** ile işlem tekrar edilir. Bağırsak içi pasajdan sonra makrofaj içine giren bakteri karaciğer ve dalağa taşınır ve dissemine hastalığa yol açar. Membran lizisi, intrasellüler replikasyon ve hareket ile ilgili genler aynı yerde kümelenmişlerdir ve bütün bu işlemler *prfA* (pozitif regülatuvar faktör) geni tarafından düzenlenir.

L. monocytogenes enfeksiyonların kontrolünde hümoral immünite çok önemli değildir. Bu bakteriler makrofaj içerisinde çoğalabilir, hücre içinde hareket edebilir ve böylece antikor aracılı temizleme mekanizmalarından korunmuş olmaktadırlar. Bu yüzden hastalar hümoral immüniteden ziyade **hücresel immünite** bozukluklarında, şiddetli enfeksiyona özellikle duyarlıdır.

Epidemiyoloji

L. monocytogenes birçok çevresel kaynaktan ve memeliler, kuş, böcek, balık ve diğer hayvanların dışkılarından izole edilebilmektedir. Bu organizmanın primer kaynağı toprak ve temizlenmemiş sebze ve meyvelerden geldiğine inanılmaktadır. Fekal taşıyıcılık sağlıklı insanların %1-5'inde mevcuttur. Organizma her yerde yaygın olarak bulunduğundan maruziyet veya geçici kolonizasyon oluşumu olasıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık tahmini olarak 2500 enfeksiyon görülmektedir. Bununla beraber çoğu zaman hafif seyreden enfeksiyonlarda rapor edilmemektedir. **Kontamine gıda ürünleriyle** oluşan büyük salgınlar bildirilmiştir. Örneğin 1999'daki bir salgında 30 milyon pound'luk (yaklaşık 13600 ton) kontamine et imha edilmiştir ve yine 2000 yılındaki bir salgında 16 milyon pound'luk (yaklaşık 7250 ton) işlenmiş tavuk ve hindi eti imha edilmiştir. Birçok insan, imha işlemine başlanılmadan önce bakteriye maruz kalmıştır. Hastalığın insidansı yenidoğan, yaşlı, gebe kadınlar, hücresel bağışıklık sisteminde ciddi defektleri

olanlar (örneğin lenfomalar, kazanılmış immün yetmezlik sendromu [AIDS], transplant hastaları) gibi **yüksek riskli gruplarda** daha fazladır.

İnsan listeriyozu, tüm yıl boyunca görülebilen ancak sıcak aylarda pik yapan sporadik bir hastalıktır. Fokal epidemiler ve sporadik listeriyoz vakaları kontamine süt, yumuşak peynir, pişirilmemiş et ya da kümes hayvanları (örneğin hindi, dondurulmuş tavuk) yıkanmamış çiğ sebze ve lahana alımı ile ilişkilidir. *Listeria* geniş pH aralığında soğuk havalarda üreyebildiğinden az bir miktar mikroorganizma ile kontamine gıdanın uzamış soğutulma işlemi sırasında hızla üreyebilir. Hastalık, pişirilmemiş veya iyi pişirilmemiş gıdaların alımıyla (mikrodalga ile pişirilen sığır eti ve hindi eti gibi) beraber oluşabilir. Semptomatik *Listeria* enfeksiyonlarının mortalite oranı (%20-30) bütün diğer gıda kaynaklı hastalıklarınkinden daha fazladır.

Klinik Hastalık (Kutu 25-3)

Neonatal Hastalık

Neonatal hastalığın iki formu tanımlanmıştır: (1) in utero transplasental yolla geçen **erken başlangıçlı hastalık** ve (2) doğum sırasında veya sonrasında kazanılmış **geç başlangıçlı hastalık**. Granülomatozis infantiseptika birçok organda abseler ve granülomlarla karakterize ve acil tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite oranına sahip listeriyozun ciddi bir formudur.

Geç başlangıçlı hastalık doğumdan iki-üç hafta sonra septisemiyle beraber menenjit ya da meningoensefalit formunda görülür. Klinik belirti ve semptomlar tipik değildir, dolayısıyla grup B streptokokkal hastalık gibi neonatal santral sinir sisteminin diğer hastalıklarından ayrılmalıdır.

Kutu 25–3. *Listeria* ve *Erysipelothrix*: Klinik Özet Bilgi

L. monocytogenes

Neonatal hastalık

Erken başlangıçlı hastalık ("granülomatozis infantiseptika"): uterustan transplasental olarak kazanılır ve pek çok organda granülomlar ve dissemine abselerle karakterizedir.

Geç başlangıçlı hastalık: doğumla veya doğumdan kısa bir süre sonra gelişen menenjit veya septisemi ile karakterli meningoensefalit tablosu,

Sağlıklı yetişkinlerde hastalık: Tipik olarak gastroenterit ile beraber veya beraber olmayan grip benzeri hastalık,

Hücresel immün defekti olan hastalar ve hamilelerdeki hastalık: primer bakteriyemi veya hipotansiyon ve menenjit ile karakterli dissemine hastalık şeklinde görülür.

E. rhusiopathiae

Erizipeloid: Ağrılı, ortası soluk ve kenarları kabarık morumsu, kaşıntılı inflamatuvar deri lezyonu şeklinde görülür. Yaygın deri enfeksiyonu nadiren sistemik hastalık formuna dönüşebilir.

Septisemik hastalık: Kanda bakteri görülmesi tipik olarak endokardit (akut veya daha nadir kronik form) ile ilişkilidir. Nadiren abse, menenjit veya osteomiyelit gelişebilir.

Sağlıklı Erişkinlerde Hastalık

Sağlıklı bireylerde *Listeria* enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik veya orta şiddette grip benzeri hastalık formunda görülür. Gastrointestinal semptomlar bazı hastalarda görülür. Bunun aksine hücresel bağışıklık sistemi zayıf yaşlı hastalarda hastalık ağırdır.

Erişkinlerde Menenjit (Klinik Olgu 25-1)

Menenjit erişkinlerde listeria enfeksiyonlarının en sık görülen formudur. Her ne kadar bu organizma ile meydana gelen menenjitin klinik belirtileri spesifik olmasa da kanserli, organ transplantlı ve gebelerde menenjite rastlanmışsa bu etkenden şüphelenilmelidir. Hastalık yüksek mortalite oranına sahip olup (%20-50) yaşayanlarda önemli nörolojik sekeller görülür.

Primer Bakteriyemi

Bakteriyemili hastalarda belirgin şekilde göze çarpan ateş, üşüme ve titreme (genellikle gebe kadınlarda görülür) ya da yüksek ateş ve hipotansiyonun eşlik ettiği akut bir formda görülür. Sadece bağışıklık sistemi baskı altında olan ve gebe kadınların bebeklerinde ölüm riski belirgin bir şekilde yüksek olduğu görülür.

Laboratuvar Tanısı

Mikroskopi

Beyin omurilik sıvısının (BOS) Gram boyamasında tipik olarak bakteri saptama sınırının altındaki ($\leq 10^4$ bakteri/ml) konsantrasyonlarda bulunduğundan genellikle görülmez. Bu 100 ya da 1000 kat fazla olan konsantrasyonlarda bulunan santral sinir

Klinik Olgu 25–1. Bağışıklık Sistemi Zayıf Bir Hastada *Listeria* Menenjiti

Bowie ve arkadaşları tarafından bildirilmiş bir vaka (Ann Pharmacother 38:58-61, 2004), listeria menenjitinin klinik görünümünü göstermektedir.refrakter romatoid artriti olan 73 yaşında erkek bir hasta ailesi tarafından bilinç bulanıklığı, 3 günlük baş ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri ile bölge hastanesine getiriliyor. Hasta romatoid artriti nedeniyle infliksimab, methotrexate ve prednizon kullanmaktadır. Fizik muayenede ense sertliği, nabız 92 vuru/dk, tansiyon 179/72 mmHg ve ateşli idi. Menenjit şüphesi ile kültür için kan ve beyin omurilik sıvısı(BOS) alındı. Beyin omurilik sıvısının gram boyaması negatif olarak sonuçlanırken, hem BOS hem de kan kültüründe üreme gözlendi. Hastaya vankomisin başlandı. İnfliksimab ile doza bağımlı monositopeni geliştiğinden ilaç kesildi ve hastada düzelme oldu. Çünkü monositler Listeria'nın temizlenmesinde anahtar öneme sahip olduklarından bu immün yetmezlikli hasta özellikle risk altında idi. BOS gram boyamasında Listeria'nın görülmeyişi hastalığın tipik özelliğidir.

sisteminin diğer bakteriyel patojenleri ile tezatlık oluşturur. Eğer Gram boyamada organizma görülürse bu intra veya ekstrasellüler gram pozitif kokobasildir. Bu durumda dikkati, *S. pneumonia, Enterococcus* ve *Corynebacterium* gibi diğer bakterilerden ayırt etmeye verilmelidir.

Kültür

Listeria pek çok geleneksel besiyerinde ürer ve genelde 1-2 günlük inkübasyondan sonra agar besiyerinde küçük yuvarlak koloniler yapar. Hızlı üreyen bakteri ile kontamine olmuş örneklerde *Listeria*'yı saptamak için selektif besiyeri ve **soğukta zenginleştirme** (uzun bir süre buzdolabında örneğin saklanması) yapılabilir. Koyun kanlı agar besiyerinde beta hemoliz *Listeria*'yı morfolojik olarak benzer bakterilerden ayırabilir. Ancak beta hemoliz genellikle zayıftır ve erken dönemde de görülmeyebilir. Organizmalar β-hemolitik *S. aureus* kolonilerinin yanında üreditklerinde hemoliz artabilir. Bu artmış hemoliz pozitif CAMP (Christie, Atkins, Munch-Petersen) testi olarak adlandırılır. Sıvı ya da yarı katı besiyerinde organizmanın karakteristik hareketliliği *Listeria*'nın ilk identifikasyonuna yardımcı olabilir. Kan ya da BOS'tan izole edilen tüm Gram pozitif çomakları *Corynebacterium* (muhtemelen kontaminant) ve *Listeria* arasındaki ayırım için identifiye edilmelidir.

İdentifikasyon

Patojeni kesin olarak saptayabilmek için seçilmiş biyokimyasal ve serolojik testler kullanılır. Toplam 13 serotip tanımlanmıştır ve 1/2a, 1/2b ve 4b yetişkin ve yenidoğan enfeksiyonlarının çoğundan sorumludur. Rölatif olarak çok az serotip hastalıklı insanlardan izole edildiğinden serotipleme genelde epidemiyolojik araştırmalarda yararlı değildir. Şüpheli salgın durumlarında epidemiyolojik inceleme için en yaygın pulsed-field gel electrophoresis(PFGE) kullanılır. Serotiplerden 1/2a oldukça heterojen olduğundan kolaylıkla tiplendirilirken buna karşın serotip 4b homojen olduğundan en iyi ayırım için çoklu tiplendirme metotlarını kullanmak gerekebilir.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Çoğu antibiyotik *L. monocytogenesis* tedavisinde sadece bakteriyostatik olduğu için **gentamisin ile penisilin ya da ampisilin kombinasyonu** ciddi enfeksiyonların tedavisinde seçilecek ilaçlardır. *Listeria* sefalosporinlere doğal dirençli, eritromisin ve tetrasiklinler dirençli görüldüğünden bu durum bu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamıştır. Trimetoprim - sulfametaksazol *L. monocytogenesis* için bakterisidaldir ve tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler in vitro olarak iyi bir etkiye sahiptir, fakat hastaların tedavisinde kullanılmamıştır.

Listeria her yerde bulunduğundan ve çoğu enfeksiyonlar sporadik olduğundan önlenmesi ve kontrolü zordur. Yüksek hastalık riskine sahip bireyler çiğ veya az pişirilmiş hayvansal kökenli gıdalar ile yumuşak peynir, yıkanmamış çiğ sebzelerin tüketiminden kaçınmalıdırlar. Aşı mevcut değildir ve yüksek riskli hastalar için profilaktik antibiyoterapi değerlendirilmemiştir.

Erysipelothrix rhusiopathiae (Kutu 25-4)

Fizyolojisi ve Yapısı

Erysipelothrix cinsi üç türden oluşur. ***E. rhusiopathiae*** insan hastalıklarından sorumlu türdür. *E. rhusiopathiae* gram (+), spor oluşturmayan doğada yaygın ve evcil hayvanlarda bulunabilen çomaklardır. Çomaklar silendir şeklinde (0,2-0,5 x 0,8-2,5 μm) bazen pleomorfik 60 μm'ye uzayabilen filamentler oluşturmaya meyilli (saç şeklinde) organizmalardır. Gram boyama sırasında hızla dekolorize olduğunda gram (-) gibi görünebilir (Şekil 25-2). Organizmalar mikroaerofiliktir ve %5-10'luk CO_2 içeren düşük oksijenli ortamları tercih eder. İki üç günlük inkübasyondan sonra küçük grimsi α-hemolitik koloniler görülür.

Kutu 25–4. Özet: *Erysipelothrix*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

İnce, uzun, pleomorfik şekilde uzun filamentler (örneğin 60 μm) oluşturan gram pozitif çomaklardır.
Noraminidaz üretimi, epitelyal hücrelere penetrasyonu ve tutunmada önemli olduğuna inanılır ve polisakkarit kapsül sayesinde fagositozdan korunur.
İnsanlarda en yaygın olarak lokalize deri enfeksiyonu veya endokardit ile ilişkili septisemi şeklinde görülür.

Epidemiyoloji

Özellikle hindi ve domuzlarda kolonize olurlar.
Kolonize hayvanların atıkları ile kontamine yeraltı suları veya organik maderlerle toprakta bol bulunur.
Birleşik Devletler'de nadir görülen bir patojendir.
Kasaplar, et,balık ve kümes hayvanları ile uğraşanlar, çiftçiler ve veterinerlerde mesleki hastalık olarak görülür.

Tanı

Lezyonun kenarından alınan biyopsi örneklerinin gram boyasında uzun, filamentöz, gram pozitif çomaklar görülür.
%5-10 CO_2 içeren ortamda inkübe edildiğinde kanlı ve çikolatalı agarda iyi ürer.

Tedavi, Önlem ve Korunma

Seçilecek ilaç penisilindir. Organizma aynı zamanda eritromisin, florokinolonlar, sefalosporinler ve klindamisine duyarlı, aminoglikozidler ile sülfonamidlere değişken ve vankomisine ise dirençlidir.
Hayvanlar ile temas ve hayvansal ürünlerin işlenmesi sırasında çalışanların derisi örtülmelidir.
Domuz çobanları aşılanmalıdır.

Şekil 25–2. Kültürden alınan *Erysipelothrix rhusiopathiae*'nın gram boya görüntüsü. Çomakların uzunluk farklarına ve gram negatif görünümüne dikkat ediniz.

Patogenez

Erysipelothrix'in spesifik virülans faktörleri hakkında az şey bilinmektedir. Epitelyal hücrelere tutunma ve penetrasyonda noraminidaz üretiminin önemli olduğuna ve polisakkkarit benzeri kapsülün bakteriyi fagositozdan koruduğuna inanılmaktadır.

Epidemiyoloji

Erysipelothrix doğada yaygın olan ve her yerde bulunan bir organizmadır. Memeli, kuş, balık dahil birçok yabani ve evcil hayvanların sindirim yolları veya tonsillalarında görülebilir. Kolonizasyon özellikle **domuz** ve **hindilerde** yüksektir. Organik maddelerden zengin toprak veya hayvan atıkları ile kontamine yeryüzü suları hayvandan hayvana geçişi kolaylaştırır. Bakteri kuruluğa dirençlidir ve toprakta aylarca hatta yıllarca yaşayabilir. Ayrıca *E. rhusiopathiae* yüksek konsantrasyon tuz, salamura, duman veya tütsüye dirençlidir. İnsanlarda erizipel hastalığı **zoonotik** (hayvanlardan insana bulaş ile) kökenlidir ve primer olarak meslek hastalığı şeklinde görülür. Kasap, mezbaha çalışanları, çiftçiler, kümes hayvanı yetiştiricileri, balık ile uğraşanlar ve veterinerler yüksek risk altındadırlar. Organizma ile temas sonrası tipik olarak gelişen kutanöz enfeksiyon toprak veya kontamine hayvansal ürünleri işlenmesi sırasında deri bütünlüğünün bozulduğu yerlerden veya abrazyonlar yoluyla cilt altı dokuya geçer. İnsanlardaki hastalık insidansı bilinmemektedir. Çünkü *Erysipelothrix* enfeksiyonları rapor edilen bir hastalık değildir.

Klinik Hastalık (bakınız Kutu 25-3; Klinik Olgu 25-2)

Hayvan hastalığı özellikle domuzlarda yaygın olarak bildirilmesine rağmen insanlarda çok nadirdir. *E. rhusiopathiae* ile gelişen insan enfeksiyonlarının iki formu tanımlanmıştır: (1) lokalize deri enfeksiyonu (**erizepeloid**) ve (2) **septisemik** form.

Klinik Olgu 25–2. *Erysipelothrix* Endokarditi

E. rhusiopathiae'nın neden olduğu endokardit nadiren görülür fakat iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Artz ve arkadaşları (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20:587-588, 2001) tarafından bildirildi. Alkolizm öyküsü olan ve kasap olarak çalışan 46 yaşındaki bir erkekte vücudun üst kısımlarında eritematöz rush ve her iki omuz ekleminde artralji şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. Anamnezde dört gündür devam eden gece terlemesi, üşüme ve titreme şikayetlerinin olduğu anlaşılmıştır. Ancak hasta bunu alkole bağlı olarak geliştiğini düşündüğünden bildirmemiştir. Fizik muayenede hepatosplenomegali, oskültasyonda sistolik üfürüm ve ekokardiyografide kalsifiye aort kapağı ile orta derece regürjitasyon tespit edilmiş olup kapakta vejetasyon yoktur. Beş kan kültürü alınmış olup hepsi iki günlük inkübasyondan sonra *E. rhusiopathiae* yönünden pozitif olarak bulunmuştur. Hasta kapak replasmanı ve operasyon sırasında tespit edilen paravalvüler absenin tedavisi için cerrahi kliniğine sevk edilmiştir. Cerrahi tedavi sonrası hastaya penisilin ve klindamisin başlanmıştır. Daha sonra tam iyileşme görülmüştür. Bu vaka risk faktörleri (kasap, alkolizm gibi...), kronik seyirli, cerrahi ile uygun antibiyotik tedavisinin (penisilin ve klindamisin gibi...) değerini açıklamaktadır.

Erizepeloid inkübasyondan iki ila yedi gün sonra travma yerinde gelişen inflamatuvar bir deri lezyonudur. Lezyon sıklıkla el ve parmaklarda oluşur ve kabarık kenarlı morumsu görünür. Çevreye doğru yavaşça genişlerken ortası soluklaşır. Ağrılı lezyon kaşıntılıdır ve hastada zonklayıcı tarzda ağrı veya yanma hissi uyandırır. Süpürasyon sık değildir ve bu özellik streptokoksal erizipelden ayırır. İyileşme kendiliğinden olabileceği gibi uygun antibiyotikle daha hızlı gerçekleşir. Diffüz kutanöz enfeksiyon gelişebilir. Bu sıklıkla sistemik enfeksiyonla beraber olmakla birlikte tipik olarak kan kültürü negatiftir.

Erysipelothrix enfeksiyonlarının septisemik formu nadirdir. Ancak geliştiğinde sıklıkla endokardit ile birliktedir. *Erysipelothrix* endokarditi akut başlangıçlı olabildiği gibi genellikle subakut başlar. Daha önce sağlam olan kalp kapaklarının tutulumu (özellikle aort kapağı) sıktır. Diğer sistemik komplikasyonları (abse gelişimi, menenjit, osteomiyelit gibi) nispeten nadirdir.

Laboratuvar Tanısı

Çomaklar yalnızca lezyonlu dokunun derinlerinde yerleşmiştir. Bu yüzden tam kalınlıkta biyopsi örnekleri veya derin aspirasyonlar dokunun kenarından alınmalıdır. Örneklerin Gram boyaması tipik olarak negatiftir ancak **ince Gram (+) çomakların** görülmesi anlamlıdır. *E. rhusiopathiae* fırsatçı değildir ve %5-10 CO_2 içeren konvansiyonel besiyerinde kolaylıkla ürerler ancak üremeleri yavaştır. Bu nedenle kültürlere negatif diyebilmek için 3 gün veya daha uzun süre ile inkübasyon sonucu üreme olmaması gerekir. Hareket ve katalaz üretiminin olmayışı ile Listeria'dan ayrılır. Organizma zayıf fermentatiftir ve triple sugar iron agarda hidrojen

sülfür oluşturur. Seroloji tanı için yararlı değildir. Çünkü antikor yanıtı *Erysipelothrix* enfeksiyonlarında oldukça zayıftır.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Erysipelothrix hem sistemik hem de lokal hastalık için seçilecek ilaç olan **penisiline** duyarlıdır. Sefalospirinler, karbapenemler, makrolidler, florokinolonlar ve klindamisin in vitro olarak etkilidir. Sülfonamid ve aminoglikozidlere değişken duyarlılık gösterirken vankomisine dirençlidir. Yüksek riskli gruplar hastalığın önlenmesi için eldiven ve diğer koruyucu ekipmanlar kullanmalıdır. Aşılama domuzlardaki hastalığın kontrolü için kullanılır.

Olgu Çalışması ve Sorular

35 yaşında bir erkek başağrısı, ateş ve konfüzyon nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. 7 ay önce böbrek transplante edilmiş ve ardından organ rejeksiyonunu (reddini) önlemek maksadıyla immünosüpresif ilaçlar verilmiştir. Alınan BOS (serebrospinal sıvı) örneğinde, beyaz küe sayısı 36 hücre/mm3 ki bunların %96'sını polimorf nüveli lökositler oluşturmakta, glukoz konsantrasyonu 40 mg/dl ve protein konsantrasyonu 172 mg/dl'dir. BOS örneğinin Gram boyaması organizma yönünden negatiftir, ancak kan ve BOS kültüründe gram pozitif kokobasil üremiştir.

1. Bu hastanın menenjitinin en olası nedeni nedir?
2. Bu organizmanın potansiyel kaynakları nelerdir?
3. Bu organizma ile ilişkili virulans faktörleri nelerdir?
4. Bu hastalık nasıl tedavi edilmelidir? Hangi antibiyotikler in vitro olarak etkilidir? Hangileri etkisizdir?

Kaynakça

Gorby GL, Peacock JE Jr: *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: Microbiologic, epidemiologic, and clinical features of an occupational disease. Rev Infect Dis 10:317-325, 1988.

Gray MJ, Freitag NE, Boor KJ: How the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* mediates the switch from environmental Dr. Jekyll to pathogenic Mr. Hyde. Infect Immun 74:2505-2512, 2006.

Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M: Management of listeriosis. Clin Microbiol Rev 10:345-357, 1997.

Ireton K, Cossart P: Host-pathogen interactions during entry and actinbased movement of *Listeria monocytogenes*. Annu Rev Genet 31:113-138, 1997.

Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of *Listeria monocytogenes,* an important foodborne pathogen. J Med Microbiol 55:645-659, 2006.

Lorber B: Listeriosis. Clin Infect Dis 24:1-11, 1997.

Olsen SJ, et al: Multistate outbreak of *Listeria monocytogenes* infection linked to delicatessen turkey meat. Clin Infect Dis 40:962-967, 2005.

Pamer EG: Immune responses to *Listeria monocytogenes*. Nature Rev Immunol 4:812-823, 2004.

Safdar A, Armstrong D: Listeriosis in patients at a comprehensive cancer center, 1955-1997. Clin Infect Dis 37:359-364, 2003.

Schlech W: Foodborne listeriosis. Clin Infect Dis 31:770-775, 2000.

Verbarg S, et al: *Erysipelothrix inopinata* sp. nov., isolated in the course of sterile filtration of vegetable peptone broth, and description of *Erysipelotrichaceae* fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol 54:221-225, 2004.

Wing E, Gregory S: *Listeria monocytogenes:* Clinical and experimental update. J Infect Dis 185(Suppl 1):S18-S24, 2002.

26

Corynebacterium ve Diğer Gram Pozitif Çomaklar

Çeviren: Meltem Uzun

Aerob gram pozitif çomaklar heterojen bir gruptur ve kabaca hücre morfolojisi, boyanma özellikleri ve guanin+sitozin (G+C) miktarı temel alınarak gruplandırılırlar. Bu bölümde anlatılan bakteriler daha çok Gram boyanma morfolojileriyle ilişkilendirilecektir-bakterilerin **şekilleri düzensizdir**. Bu grup sıklıkla **korineform** ("lobut-şeklinde") bakteriler olarak adlandırılır ve *Corynebacterium* ile birlikte ilişkili cinsleri içerir (Kutu 26–1).

Corynebacterium, hücre duvarında arabinoz, galaktoz, meso-diaminopimelik asit (meso-DAP) ve (birçok türde) **kısa zincirli mikolik asitler** (22–36 karbon atomu uzunluğunda) içeren, 100'den fazla heterojen tür ve alt türe sahip olan geniş bir cinstir. Orta ve uzun zincirli mikolik asitleri olan mikroorganizmalar her ne kadar aside dirençli olarak boyansa da (27. ve 28. bölümlerde bahsedilmiştir) *Corynebacterium* cinsi aside dirençli değildir. Bakteriler Gram boyama yöntemiyle küme yapmış ve kısa zincirli düzensiz şekilli ("lobut-şeklinde") çomaklar şeklinde görülürler (Şekil 26–1). Hücrelerin içinde bulunan **metakromatik tanecikler** (ilk boyanın renginden farklı bir renkte boyanan tanecikler) özel boyama yöntemleriyle görülebilirler. Korinebakteriler aerob veya fakültatif anaerob, hareketsiz ve katalaz pozitiftir. Türlerin büyük bir kısmı (tamamı değil) karbonhidratları laktik asit oluşturarak fermente eder. Birçok tür basit besiyerlerinde iyi ürer, ancak bazı türlerin iyi üremesi için besiyerine lipid ilave edilmelidir (**lipofilik** türler).

Korinebakteriler bitkilerde ve hayvanlarda bulunurlar ve insanlarda deri, üst solunum yolu, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemde kolonize olurlar. Korinebakterilerin bütün türleri fırsatçı patojen olarak rol oynasa da, az bir kısmı insanlarda hastalık yapar. Bunların en bilineni **difteri** etkeni olan ***Corynebacterium diphtheriae***'dir.

Korineform bakteriler içinde yer alan diğer cinslerin bir kısmı tanımlanmıştır. İnsanlarda hastalık oluşturan dört cins (*Arcanobacterium, Brevibacterium, Rothia, Tropheryma*) bu bölümün sonunda kısaca anlatılacaktır.

Corynebacterium diphtheriae (Kutu 26-2)

Fizyolojisi ve Yapısı

C. diphtheriae düzensiz boyanan pleomorfik bir çomaktır (0,3–0,8 x 1,0–8,0 µm). Metilen mavisi ile yapılan boyamada metakromatik tanecikler görülebilir. Bir gecelik inkübasyon sonrası kanlı agar besiyerinde büyük, 1-3mm'lik koloniler görülür. Faringeal örnekler gibi diğer mikroorganizmaları içeren örneklerden bu patojeni izole etmek için daha selektif ayırıcı besiyeri kullanılabilir. Bu tür, koloni morfolojisi ve biyokimyasal özellikleri temel alınarak dört biyotipe ayrılır: *belfanti, gravis, intermedius* ve *mitis*. Hastalık çoğunlukla ***gravis*** ve ***mitis*** biyotıplarıyla oluşturulur, *intermedius* ve *belfanti* biyotipleri nadiren difteri oluştururlar.

Patogenez ve Bağışıklık

Difteri toksini *C. diphtheriae*'nın majör virülans faktörüdür. Toksin enfeksiyon bölgesinde üretilir ve daha sonra difterinin sistemik bulgularını oluşturmak üzere kana geçer. Hastalık oluşması için mikroorganizmanın kana geçmesine gerek yoktur.

Ekzotoksini kodlayan *tox* geni *C. diphtheriae*'ya lizojenik bir bakteriyofaj aracılığıyla girer. (β **fajı**). Aktif gen ürününün salgılanması için iki adım gerekir:(1) bakteri hücresinden salgılanırken, ilk dizinin toksin proteininden proteolitik ayrılması ve (2) toksin molekülünün birbirine disülfit bağı ile bağlanmış iki polipeptide (A ve B) ayrılması. Bu 58.300 Da'luk protein, klasik **A-B ekzotoksinine** örnektir.

Kutu 26–1. Önemli Korineform Bakteriler

Organizma	Tarihsel Kökeni
Corynebacterium	*coryne*,"lobut"; Yunanca *bakterion*," küçük çomak"(küçük, lobut şeklinde çomak)
C.diphtheriae	*diphthera*,"deri" veya "cilt" (başlangıçta farinks üzerinde oluşan kösele gibi sert membrana itafen)
C.jeikeium	*jeikeium* (türler aslen grup *JK* olarak sınıflandırılır)
C.urealyticum	*urea*, üre; *lyticum*, parçalamak (üreyi parçalama yeteneği; türler üreyi hızla hidrolize eder)
C.amycolatum	*a*,"olmayan, olmaksızın"; *mycolatum*, mikolik asitlerle ilgili (türlerin hücre duvarında mikolik asit yoktur)
C.pseudotuberculosis	*pseudo*, "benzer"; *tuberculosis* (koyunlarda ve diğer sıcakkanlı hayvanlarda kronik, pürülan enfeksiyonlara [örneğin, tüberküloz] neden olur)
C.ulcerans	*ulcerans*, (*C.diphtheriae* gibi faringeal ülserlere neden olabilir)
Arcanobacterium	*arcanus*,"salgılayan";Latince *bacterium*,"çomak" (salgılayan bakteri; yavaş üreyen bakterilerin izolasyonunu göstermek zor olabilir)
Brevibacterium	*brevis*, "kısa"; Latince *bacterium*,"çomak" (kısa çomak; bu tür çok küçük kokobasil şeklinde görülür)
Rothia mucilaginosa	*Roth*'dan sonra isimlendirildi, esas olarak bu grup bakterileri çalışan bakteriyolog; *mucilaginosa*, "kaygan" (kaygan veya mukoid mikroorganizmalar)

Şekil 26–1. Kan kültüründe Gram yöntemiyle boyanmış *Corynebacterium* türleri

Tablo 26–1. İnsanlarda Hastalık Oluşturan *Corynebacterium* Türleri

Mikroorganizma	Oluşturduğu Hastalıklar
C.diphtheriae	Difteri (solunum yolu, kutanöz); farenjit ve endokardit (nontoksijenik suşlar)
C.jeikeium (grup JK)	Septisemi, endokardit, yara enfeksiyonları, yabancı cisim (katater, şant, protez) enfeksiyonları
C.urealyticum	Üriner sistem enfeksiyonları (pyelonefrit ve alkali sistiti de (alkaline-encrusted) kapsayan), septisemi, endokardit, yara enfeksiyonları
C.amycolatum	Yara enfeksiyonları, yabancı cisim enfeksiyonları, septisemi, üriner sistem enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları
C.pseudotuberculosis	Lenfadenit, ülseratif lenfanjit, abse formasyonu
C.ulcerans	Solunum yolu difterisi

Toksin molekülünün, B alt biriminin üzerinde **reseptör bağlayan bölge** ve **translokasyon bölgesi**; A alt biriminin üzerinde **katalitik bölge** olmak üzere üç fonksiyonel bölgesi bulunur. Toksinin reseptörü birçok ökaryotik hücrenin, özellikle kalp ve sinir hücrelerinin yüzeyinde bulunan **heparin-bağlayan epidermal büyüme faktörü**dür, bu durum ciddi difteri tablosu bulunan hastalardaki kardiyak ve nörolojik semptomları açıklamaktadır. Toksin konak hücreye bağlandıktan sonra, translokasyon bölgesi, katalitik bölgenin hücre sitozolü içine girişini kolaylaştırarak, endozom membranı içine girer. A alt birimi daha sonra, ribozomların üzerinde yeni oluşan peptid zincirlerinin hareketi için gerekli olan **elongasyon faktör 2 (EF–2)**'yi inaktive ederek konak hücrenin protein sentezini durdurur. EF-2'nin oluşması çok yavaş ve hücrede tahminen her ribozom için sadece bir molekül bulunduğu için, bir ekzotoksin molekülünün hücredeki EF-2 içeriğini, konak hücre protein sentezini tamamen durduracak şekilde bütünüyle inaktive edebildiği tahmin edilmektedir. Toksin sentezi kromozomal olarak kodlanan **difteri toksin reseptörü (DTxR)** ile düzenlenir. Bu protein yüksek demir konsantrasyonunda aktive olur, toksin gen operatörüne bağlanabilir ve toksin oluşmasını önleyebilir.

Epidemiyoloji

Difteri tüm dünyada, özellikle kalabalık ve aşı koruyuculuğunun düşük olduğu fakir kentsel bölgelerde görülen bir hastalıktır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında görülen en büyük salgın eski Sovyetler Birliği'nde olmuş ve 1994'de, 1746'sı ölümle sonuçlanan yaklaşık 48.000 olgu bildirilmiştir. *C. diphtheriae*, bağışık kişilerin (*C. diphtheriae*'ye maruz kaldıktan veya aşılandıktan sonra) deri ve orofarinksinde **asemptomatik taşınır**

Kutu 26–2. Özet: *Corynebacterium diphtheriae*

Biyolojisi, Virülansı ve Oluşturduğu Hastalıklar

Gram-pozitif pleomorfik çomaklar
Major virülans faktörü bir A-B ekzotoksini olan difteri toksinidir; protein sentezini inhibe eder.
Difterinin etkeni: Solunum yolu ve kutanöz difteri oluşturur.

Epidemiyoloji

Dünyadaki yayılımı asemptomatik taşıyıcılar ve enfekte hastalar yoluyla olur.
İnsan bilinen tek rezervuardır, orofarinks veya deri yüzeyinde taşır.
İnsandan insana, solunum yolundan kaynaklanan damlacıklar veya deri temasıyla bulaşır.
Hastalık kalabalık kentsel bölgelerde yaşayan aşısız kişilerde ve bağışıklığı azalmış çocuklar veya yetişkinlerde görülür.
Difteri Amerika Birleşik Devletleri'nde çok nadirdir.

Tanı

Mikroskopi spesifik değildir; *C.diphtheriae* ve diğer korinebakterilerde metakromatik tanecikler görülür.
Nonspesifik (Kanlı agar) ve spesifik (sistein-tellürit agar, Tinsdale besiyeri, kolistin-nalidiksik agar)besiyerlerinde kültür yapılmalıdır.
C.diphtheriae'nin ön identifikasyonu, sisteinaz varlığı-pirazinamidaz yokluğu temel alınarak; kesin identifikasyonu, biyokimyasal deneyler ve türe özgü gen sekanslaması ile yapılabilir.
Ekzotoksin varlığı polimeraz zincir reaksiyonu veya Elek testi ile gösterilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Ekzotoksini nötralize etmek için difteri antitoksini; *C.diphtheriae*'yi elemine etmek ve toksin üretimini durdurmak için penisilin veya eritromisin tedavisi kullanılır ve koruyucu antikorları uyarmak için, iyileşme dönemindeki hastalar difteri toksoidi ile aşılanır.
Duyarlı toplumlara difteri aşısı ve kamçılama dozları (booster shots) uygulaması.

ve bu şekilde toplumda süreklilik sağlar. Bakteri, solunum yolundan kaynaklanan damlacıklar veya deri temasıyla insandan insana geçer Bu mikroorganizma için **bilinen tek rezervuar insanlardır**.

Difteri, aktif aşılama programının bir sonucu olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde sıra dışı bir hastalık olmuştur; 1921'de 200.000'den fazla olgu bildirilmişken, 2003'den bu yana hiç olgu bildirilmemiştir. Difteri primer olarak pediyatrik bir hastalıktır ancak çocuklara aktif aşılama uygulanan bölgelerde en yüksek insidans daha büyük yaş grubuna doğru kaymıştır. Toksijenik *C. diphtheriae* ile deri enfeksiyonları da oluşur (kutanöz difteri) ancak ABD'de bildirimi yapılan bir hastalık olmadığı için insidansı bilinmemektedir.

Kutu 26–3. *Corynebacterium diphtheriae*: Klinik Özet

Solunum yolu difterisi: eksudatif farenjit, boğaz ağrısı, düşük düzeyde ateş ve keyifsizlik ile aniden başlar; farinks üzerinde kalın bir pseudomembran gelişir; ağır hastalarda kardiyak ve nörolojik komplikasyonlar en önemli durumdur.
Kutanöz difteri: deride, iyileşmeyen ülsere doğru ilerleyen bir papül meydana gelebilir; sistemik bulgular oluşabilir.

Klinik Hastalıklar

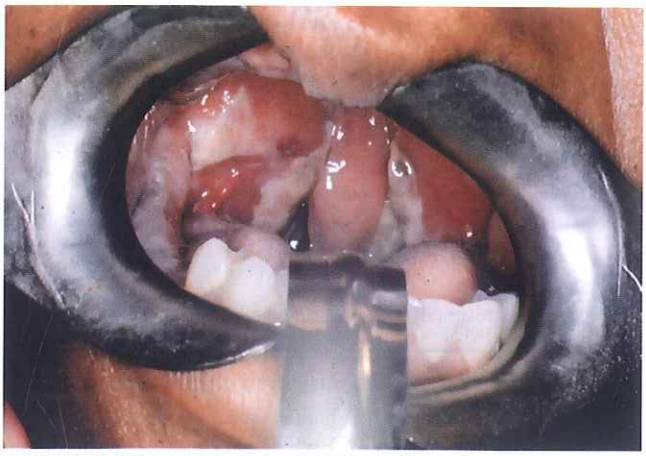
Difterinin kliniği (1) enfeksiyonun yeri (2) hastanın bağışıklık durumu ve (3) mikroorganizmanın virülansı ile belirlenir. *C. diphtheriae*'ye maruz kalınması bağışık kişilerde asemptomatik kolonizasyon, kısmen bağışık hastalarda hafif solunum yolu hastalığı veya bağışıklığı olmayan kişilerde fulminan, bazen fatal olarak sonuçlanabilir(Kutu 26–3).

Solunum Yolu Difterisi (Klinik Olgu 26–1)

Solunum sistemi difterisi ile ilgili semptomlar 2–4 günlük inkübasyon periyodundan sonra gelişir. Mikroorganizma farenks veya komşu bölgelerdeki epitel hücrelerinin üzerinde lokal olarak çoğalır ve ekzotoksin aktivitesinin bir sonucu olarak ilk önce bölgesel hasar oluşur. Hastalık, keyifsizlik, boğaz ağrısı, **eksudatif farenjit** ve düşük düzeyde ateş ile aniden başlar. Eksuda; bakteri, lenfositler, plazma hücreleri, fibrin ve ölü hücrelerden oluşmuş kalın **pseudomembran** haline dönüşür, bu yapı bademcikler,

Klinik Olgu 26–1. Solunum Yolu Difterisi

Lurie et.al. (J Am Med Assoc 291:937–938, 2004) Amerika'daki son difteri hastasını bildirdi. Bir haftalık Haiti seyahati sırasında 63 yaşında, aşısız erkek hastada boğaz ağrısı oluştu. Pensilvanya'daki evine döndükten iki gün sonra, boğaz ağrısı ve yutkunma güçlüğü şikâyetleriyle hastaneye başvurdu. Oral antibiyotik tedavisi uygulandı ancak iki gün sonra titreme, terleme, nefes alma ve yutkunma güçlüğü, bulantı ve kusma şikâyetleriyle geri geldi. Sol akciğerde solunum seslerinde azalma saptandı ve pulmoner infiltrasyon grafi ile doğrulandı, küçük dilde büyüme görüldü. Laringoskopide tonsiller, posterior farinks ve yumuşak damak üzerinde sarı aksudalar gözlendi. Hasta yoğun bakıma alındı ve azitromisin, seftriakson, nafsilin ve steroidlerle tedavi edildi ancak, sonraki 4 gün düşük düzeyde ateşle birlikte hipotansif kaldı. Kültürlerde *Corynebacterium diphtheriae* üremedi. Hastalığın sekizinci gününde, göğüs grafisinde sağ ve sol akciğerin alt kısımlarında infiltrasyon, glottis üzerinde *C. diphtheriae*'nin oluşturduğu pseudomembran ile uyumlu beyaz eksuda görüldü. Bu anda kültürler *C. diphtheriae* açısından negatifti ancak, PCR yöntemiyle ekzotoksin geni pozitif bulundu. Yoğun bir tedavi uygulanmasına karşın, hasta gittikçe kötüleşti, hastaneye yatışının 17.gününde kardiyak komplikasyonlar gelişti ve hasta kaybedildi. Bu hastada, mikroorganizmanın kültürden izolasyonu için birçok laboratuvarın karşılaştığı zorlukların yanı sıra, aşısız bir kişide gelişen ağır solunum yolu difterisinin klasik sunumu görülmektedir.



Şekil 26–2. Difteri olduğu bakteriyolojik olarak kanıtlanmış 39 yaşındaki bir kadın hastanın farinksi. Fotoğraf; ateş, keyifsizlik ve boğaz ağrısı şikâyetlerinin başlamasından 4 gün sonra çekildi. Membranın eküvyonla kaldırılması, sol tarafta karanlık bir bölge olarak görülen hemorajiye neden oldu *(Mandell G, Bennett J, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, 2005'den alınmıştır).*

küçük dil, damağın üzerini örtebilir ve yukarıya doğru nazofarinks veya aşağıya doğru larinks içine genişleyebilir (Şekil 26–2). Pseudomembran alttaki dokuya sıkıca yapışır ve kanatmadan yerinden çıkartmak zordur (difteriye özgüdür). Hasta yaklaşık bir haftalık hastalık periyodundan sonra iyileştiği için, membran yerinden çıkartılır ve hasta öksürtülür. Ağır hastalık tablosu bulunanlarda sistemik komplikasyonlar primer olarak kalp ve sinir sistemi ile ilgilidir. Difteri hastalarının büyük çoğunluğunda **miyokardit** bulgusu saptanabilir, tipik olarak hastalığın 1–2 haftası içinde ve faringeal semptomların meydana geldiği anda gelişir. Semptomlar ciddi hastalık durumunda, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve ölüme kadar ilerleyerek, akut veya aşamalı olarak ortaya çıkabilir. **Nörotoksisite,** hastanın bağışıklığına bağlı olan primer hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır. Ağır primer hastalığı olanların büyük çoğunluğunda, başlangıçta yumuşak damak ve farenkse lokalize olan, daha sonra okulomotor ve silier paraliziyi de kapsayan nöropati, periferal nörite doğru ilerler.

Kutanöz Difteri

Kutanöz difteri enfekte kişi ile deri teması sonucu bulaşır. Mikroorganizma deride kolonize olur ve derideki açıklıklar yoluyla subkutanöz dokuya giriş sağlar. İlk olarak papül meydana gelir ve daha sonra **kronik, iyileşmeyen** bir **ülser** haline gelir, bazen yeşilimtırak bir membranla örtülür. Yarada sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* de bulunur.

Laboratuvar Tanısı

Laboratuvara ait kesin sonuçlar bir hafta içinde alınamadığından, difterili bir hastanın ilk tedavisine, klinik tanı temel alınarak başlanır.

Mikroskop İncelemesi

Klinik örneğe ait mikroskobik inceleme sonuçları güvenilir değildir. Bakterilerde, metilen mavisiyle boyanan metakromatik tanecikler tanımlanmıştır ancak bu görünüm *C. diphtheriae*'ye özgül değildir ve preparatların yorumlanması teknik tecrübe gerektirir.

Kültür

C. diphtheriae izolasyonu için örnekler hem nazofarinks hem boğazdan alınmalı ve nonselektif, zenginleştirilmiş kanlı agar ve selektif besiyerlerine (örneğin, sistein-tellürit kanlı agar [CTBA], Tinsdale besiyeri, kolistin-nalidiksik agar [CNA]) ekilmelidir. Tellürit, üst solunum yoluna ait bakterilerin çoğunun ve gram negatif çomakların üremesini inhibe eder ve *C. diphtheriae* tarafından indirgenir, tellüritli agar besiyerinde karakteristik gri siyah renk oluşur. *C. diphtheriae*'nin sisteinaz aktivitesi ile sisteinin parçalanması sonucu kolonilerin etrafında kahverengi bir hale oluşur. CTBA'ın kullanım ömrü uzundur (çok sık yapılmayan kültürler için pratiktir) ancak *C. diphtheriae*'nin bazı suşlarının üremesini inhibe eder. Tinsdale besiyeri, klinik örneklerden *C. diphtheriae*'nin izolasyonu için en iyi besiyeridir ancak kullanım ömrü kısadır ve at serumu ilave etmek gerekir (bu nedenle bir çok laboratuvar bu besiyerini kullanmaz). CNA, laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılır, bu nedenle pratik alternatif bir besiyeridir. Kullanılan besiyerine bakılmaksızın *C. diphtheriae*'yi düşündüren bütün suşlar biyokimyasal deneylerle identifiye edilmeli ve ekzotoksin varlığı doğrulanmalıdır.

İdentifikasyon

C. diphtheriae'nin ön identifikasyonu, sisteinaz varlığı ve pirazinamidaz eksikliği temel alınarak yapılabilir (seri şekilde yapılabilen iki enzim reaksiyonu). Tür düzeyinde identifikasyon için, daha geniş kapsamlı biyokimyasal deneyler veya türe özgü genlerin nükleik asit sekansı gerekir.

Toksijenite Deneyi

C. diphtheriae suşlarının tümü ekzotoksin üretimi açısından kontrol edilmelidir. Bu kontrol, eskiden beri çok özel antitoksin kullanılan doku kültürü tarafsızlaştırma deneyi yani bir in vitro immünodifüzyon deneyi (**Elek testi**) ile yapılır. Şu anda birçok laboratuvarda Elek testinin modifiye şekli kullanılmaktadır. Ekzotoksin genini saptamak için alternatif yöntem, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından geliştirilen **PCR temelli nükleik asit çoğaltma yöntemi**dir. Bu yöntem izole edilen suşlarda ve direkt olarak klinik örneklerde (örneğin, oluşan membrandan sürüntü veya biyopsi örneği) *tox* genini saptayabilir. Her ne kadar bu yöntem hızlı ve özgül olsa da, *tox* geninin eksprese edilmediği suşlar (muhtemelen **difteri toksin reseptörü** eksprese edildiği için) pozitiflik verebilmektedir. *C.*

diphtheriae'nin toksin oluşturmayan suşları, septisemi, endokardit ve septik artrit, osteomiyelit ve abse oluşumu gibi önemli hastalıklarla ilişkili olduğu için ihmal edilmemelidir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Difteri tedavisindeki en önemli durum, konak hücreye bağlanmadan önce ekzotoksini spesifik olarak nötralize etmek için, erken dönemde **difteri antitoksinin**in uygulanmasıdır. Toksinle bir kez karşılaştığında hücrenin ölümü kaçınılmazdır. *C. diphtheriae*'yi elemine etmek ve toksin oluşumunu sonlandırmak için **penisilin veya eritromisin** ile antibiyotik tedavisi de yapılır. Solunum yolu difterisi olan hastalarda yatak istirahati, ikinci yayılımı önlemek için izolasyon ve açık bir havayolunun sürekliliği önemlidir. Doğal enfeksiyondan sonra pek çok hasta koruyucu antikorları oluşturamadığı için, hasta iyileştikten sonra toksoid ile **bağışıklama** gerekir.

Difteri toksoidi ile aktif bağışıklama yapılarak semptomatik difterinin oluşması önlenebilir. Toksik özellik taşımayan immünolojik toksoid, toksinin formalinle muamele edilmesi ile hazırlanır. Bu preparasyon çocuklara, pertussis ve tetanus antijeni ile birlikte (**DPT aşısı**) 2 aylık, 4 aylık, 6 aylık, 15–18 aylık ve 4–6 yaşlarında olmak üzere beş kez enjekte edilir. Bundan sonra, her 10 yılda bir, tetanus toksoidi ile kombine edilmiş difteri toksoidi ile booster aşılamalar önerilir. Serum antitoksin antikorlarının seviyesi, tavşan deri veya Vero hücre nötralizasyon testi ile ölçülebilir.

Kanıtlanmış difterisi olan hastalarla yakın teması olan kişiler hastalığın bulaşması açısından risk altındadır. Bütün yakın temaslılardan kültür amacıyla nazofaringeal örnekler alınmalıdır ve acilen penisilin veya eritromisin ile antimikrobiyal profilaksiye başlanmalıdır. Difteri aşısı serisini tamamlamamış veya önceki 5 yıl içinde booster dozunu almamış her temaslı, bir toksoid booster dozu almalıdır. Kutanöz difteriye maruz kalan kişiler için, solunum yolu difterisine maruz kalanlarda olduğu gibi bir tutum sergilenmelidir. Eğer solunum yolu difterisi veya kutanöz difteri toksin oluşturmayan bir suşla oluşmuşsa, temaslılarda profilaksiye başlamak gereksizdir.

Kutu 26–4. Özet: Diğer *Corynebacterium* Türleri

Biyolojisi, Virülansı ve Oluşturduğu Hastalıklar

Gram-pozitif pleomorfik çomaklar.
Klinik öneme sahip bazı türler iyi üremek için Tween 80 gibi lipitlere gereksinim duyarlar (örneğin, *C.jeikeium, C.urealyticum*).
Difteri A-B ekzotosini *C.ulcerans* ve *C.pseudotuberculosis*'de de bulunabilir.
Üriner sistem patojenleri üreaz oluşturur (örneğin, *C.urealyticum*).
Birçok tür yabancı cisimlere adere olabilir (örneğin, katater, şant, protezler).
Bazı türler birçok antibiyotiğe dirençlidir (örneğin, *C.amycolatum, C.jeikeium, C.urealyticum*)
Oluşturduğu hastalıklar, septisemi, endokardit, yabancı cisim enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, difteriyi de içine alan solunum yolu enfeksiyonları.

Epidemiyoloji

Enfeksiyonların çoğu endojendir (deri yüzeyi ve mukoz membranlardaki normal florada bulunan türlerin bir kısmı tarafından oluşturulur).

Tanı

Üreme yavaş olabilse de nonselektif besiyerlerinde yapılan kültür güvenilirdir; besiyerlerine lipit desteği gerekebilir.

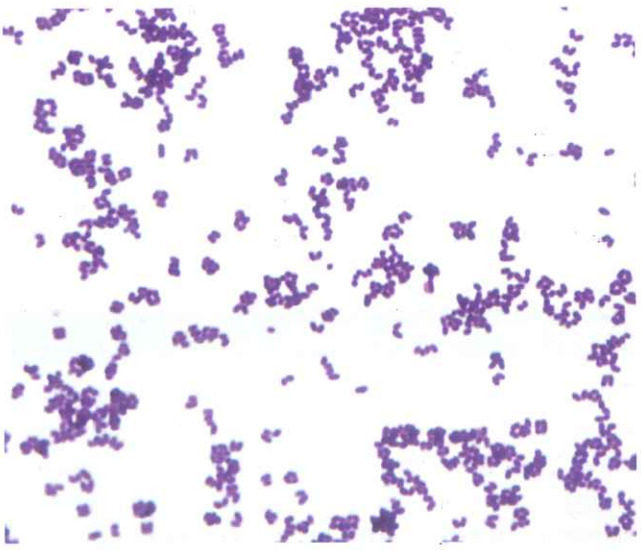
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Mikroorganizmanın eleminasyonu için etkili antibiyotiklerle tedavi
Yabancı cismin uzaklaştırılması

Diğer *Corynebacterium* Türleri

Diğer *Corynebacterium* türlerinin büyük bir kısmı, insanlarda normal flora üyesi olarak bulunur ve hastalık oluşturma yeteneğindedir. En sık görülen türler Tablo 26-1'de listelenmiş ve kutu 26–4'de özetlenmiştir.

Corynebacterium jeikeum (Şekil 26–3), immün sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle hematolojik hastalıkları ve intravasküler katateri olanlarda iyi bilinen bir fırsatçı patojendir. Sağlıklı kişilerde taşıyıcılık alışılmadık bir durumdur ancak, hastanede yatan hastaların %40 kadarı bağışıklık durumu ne olursa olsun kolonize olabilir. Hastalık oluşturması için gerekli koşullar; hastanede uzun süre kalmak, granülositopeni, önceki veya o andaki antimikrobiyal tedavi veya kemoterapi ve intravenöz katater varlığıdır. Bu türün birçok üyesi antibiyotiklere çok dirençlidir, bu nedenle hastanede kalış süresince uygulanan



Şekil 26–3. *Corynebacterium jekeium*'un kültürden Gram boyaması. Küçük kokobasil görüntüsü.

antibiyotik tedavisi deride kolonizasyonu teşvik edebilir. Mikroorganizma daha sonra intravenöz katater yoluyla giriş sağlayarak immün sistemi baskılanmış hastalarda hastalık oluşturur.

Corynebacterium urealyticum, sağlıklı kişilerde bilinen bir izolat değildir ancak, üriner sistemin önemli bir patojenidir. Adı, kuvvetli üreaz oluşturan anlamına gelen *C. urealyticum*, idrarın alkali hale gelmesine yetecek kadar üreaz oluşturabilir; bu durum **struvit taşı** veya **böbrek taşı** oluşmasına yol açar. *C. urealyticum*'un enfeksiyon oluşturması için risk faktörleri; immün sistemin baskılanması, altta yatan genitoüriner hastalıklar, geçmişteki ürolojik işlemler ve önceki antibiyotik tedavisidir. Üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili başka üreaz oluşturan korinebakteriler de vardır ancak *C. urealyticum* en bilinenidir.

C.amycolatum, deri yüzeyinde yerleşiktir ancak orofarinksde bulunmaz. Sıklıkla başka korinebakteri türü olarak yanlış tanımlandığı için önemi anlaşılamamış olsa da, bu tür klinik örneklerden en sık izole edilen türdür. *C.jeikeum* ve *C. urealyticum* gibi çoğu antibiyotiğe dirençlidir ve önemli bir fırsatçı patojendir, yabancı cisim enfeksiyonları, yara enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları oluşturur.

Corynebacterium pseudotuberculosis ve ***Corynebacterium ulcerans***, *C. diphtheriae* ile yakından ilişkilidir ve difteri genini taşıyabilirler. *C.ulcerans* her ne kadar difteri benzeri hastalık oluştursa da, insanlarda *C. pseudotuberculosis* tarafından oluşturulan enfeksiyonlar nadiren görülür.

Çok sayıda başka *Corynebacterium* türü fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu bakteriler çoğunlukla deride ve mukozal yüzeylerde bulunur, bu nedenle klinik örneklerden izole edilmeleri önemli bir bulgu olabilir veya sadece örneğin kontamine olduğu anlamına gelebilir. Bu mikroorganizmaların cins düzeyinde spesifik olarak identifikasyonu muhtemelen mümkün değildir.

Corynebacterium enfeksiyonlarının tedavisi sorunludur. *C.jeikeum, C. urealyticum* ve *C.amycolatum* tipik olarak birçok antibiyotiğe dirençlidir, bu nedenle enfekte hastalara vankomisin verilmelidir. Diğer türler antibiyotiklere daha duyarlı olma eğilimindedir ancak, tedavi seçilmeden önce in vitro duyarlılık deneyi gerekebilir.

Diğer Korineform Cinsler

Düzensiz şekilli, gram pozitif çomak şeklinde diğer cinslerin insanda kolonize olduğu ve hastalık oluşturduğu bulunmuştur (Tablo 26–2). ***Arcanobacterium***, insanlarda hastalık oluşturan en yaygın korineform cinslerden biridir. Bakteri, streptokok hastalığını düşündüren "kızıl benzeri" döküntülerle farenjit ve buna ek olarak polimikrobik yara enfeksiyonları, (daha az sıklıkla) septisemi ve endokardit gibi sistemik enfeksiyonlar oluşturabilir. Enfeksiyonların tedavisinde penisilin veya eritromisin kullanılabilir.

Tablo 26–2. İnsanlarda Hastalık Oluşturan ve Daha Az Bilinen Korineform Gram Pozitif Çomaklar

Mikroorganizma	Oluşturduğu Hastalıklar
Arcanobacterium	Farenjit, selülit, yara enfeksiyonları, abse oluşumu, septisemi, endokardit
Brevibacterium	Septisemi, osteomiyelit, yabancı cisim (katater, şant, protez) enfeksiyonları
Rothia	Endokardit, yabancı cisim enfeksiyonları
Tropheryma	Whipple hastalığı

Brevibacterium deri yüzeyinde kolonize olur ve kültür besiyerlerinde peynir benzeri bir koku oluşturur. Bu bakteriler kolonize oldukları kişilerde kötü ayak kokusu oluşturmakla suçlanırlar. *Brevibacterium*'la ilgili daha önemli hastalıklar septisemi, osteomyelit ve yabancı cisim enfeksiyonlarıdır. Kültürde kolay ürerler, başlangıçta küçük çomaklar şeklinde görülürler, eski kültürlerde kokoid görünüm sergilerler (bu durum mikroorganizmanın identifikasyonunu güçleştirebilir). Tedavi, birçok tür beta laktam antibiyotikler, eritromisin, klindamisin ve siprofloksasine dirençli olduğu için zordur. Vankomisin, tetrasiklin ve gentamisin kullanımının etkili olduğu ispatlanmıştır.

Rothia mucilaginosa, bu cinsin en önemli üyesidir ve orofarinksde kolonize olur. İki özellik önemlidir: bu tür çomakdan çok kokoid şekilde görülür ve kolonileri mukoid ve yapışkandır. Bu aderens özelliğini in vivo olarak açıklamak mümkündür çünkü mikroorganizma hasarlı kalp kapaklarına adere olabilir ve endokardit oluşturabilir. Antibiyotiklerin *R. mucilaginosa*'ya etkisi önceden tahmin edilemez, bu nedenle in vitro duyarlılık deneyleri uygulanmalıdır.

Tropheryma whippelii, **Whipple hastalığı**ndan sorumlu bir bakteridir, hastalık artralji, diyare, abdominal ağrı, kilo kaybı, lenfadenopati, ateş ve deri pigmentasyonunda artışla karakterizedir. Tarihsel olarak hastalığa klinik görünümle ve ince barsaklarda lamina propriada infiltre olmuş köpüğümsü (foamy) makrofajlardaki inklüzyonların periodik asit-Schiff'le boyanarak pozitif bulunması temel alınarak tanı koyulur. İn vitro kültür her zaman negatif kalsa da, bu enfeksiyonun etkeni olan bakteri moleküler tanı yöntemleri kullanılarak doğrulanır. Mikroorganizma doku kültürü hücrelerinde yavaş üreyebilir, hücresiz kültürde üretilememiştir. Günümüzde klinik hastalığın laboratuvar tarafından doğrulaması, bakteri DNA'sının türe özgü sekansı polimeraz zincir reaksiyonuyla çoğaltılarak yapılır. Bugün önerilen, parenteral penisilin ve streptomisin ile 2 haftalık tedaviyi takiben, bir yıl veya daha uzun süreyle oral trimetoprim-sulfametoksazol tedavisidir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Hipertansiyon hikâyesi olan 78 yaşında bir erkek, 4 saat süren ciddi bir baş ağrısı ile hastaneye başvurdu. Subaraknoid hemoraji lehine bulgu ve hidrosefali saptandı ve hastaya sol ventriküler-atrial şant yerleştirildi. Operasyondan bir hafta sonra ateş gelişti. Kan kültüründen ve sonraki şant sıvısı kültüründen *C.jeikeium* izole edildi.

1. *C.jeikeium* enfeksiyonları ile ilgili risk faktörleri nelerdir?
2. Bu mikroorganizma ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde hangi antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır?
3. Genellikle çoklu antibiyotik direnci olan diğer iki *Corynebacterium* türünün ismini veriniz. Bu mikroorganizmalar hangi hastalıkları oluştururlar?
4. Difteri ekzotoksininin sentezini ve etki mekanizmasını açıklayınız.

Kaynakça

Coyle MA, Lipsky BA: Coryneform bacteria in infectious diseases: Clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev 3:227-246, 1990.

Esteban J, et al: Microbiological characterization and clinical significance of *Corynebacterium amycolatum* strains. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18:518-521, 1999.

Fenollar F, et al: Whipple's disease. N Engl J Med 356:55-66, 2007.

Funke G, et al: Clinical microbiology of coryneform bacteria. Clin Microbiol Rev 10:125-159, 1997.

George MJ: Clinical significance and characterization of Corynebacterium species. Clin Microbiol Newsl 17:177-180, 1995.

Lipsky BA, et al: Infections caused by nondiphtheria corynebacteria. Rev Infect Dis 4:1220-1235, 1982.

McNeil M, Brown J: The medically important aerobic actinomycetes: Epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 7:357-417, 1994.

Pascual C, et al: Phylogenetic analysis of the genus *Corynebacterium* based on 16S rRNA gene sequences. Int J Syst Bacteriol 45:724-728, 1995.

Popovic T, et al: Molecular epidemiology of diphtheria in Russia, 1985-1994. J Infect Dis 174:1064-1072, 1996.

Soriano F, et al: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: Report of 82 cases and review. Rev Infect Dis 12:1019-1034, 1990.

27

Nocardia ve Benzeri Bakteriler

Çeviren: İpek Mumcuoğlu

Bu bölümde sözü edilen cinsler (Kutu 27-1), hücre duvarlarındaki orta boy zincirli mikolik asite bağlı olarak **zayıf asidorezistan** boyanan (zayıf asit solüsyonlarıyla dekolorizasyona dirençli olan) aerobik, gram pozitif çomaklardır. Hücre duvarlarında uzun zincirli mikolik asit içeren Mycobacterium dahil diğer cinsler bir sonraki bölümde tartışılacaktır. Bu bölümde sözü edilen cinslerle ilişkili enfeksiyonların spektrumu geniştir ve pulmoner hastalıklar (*Nocardia, Rhodococcus*), sistemik enfeksiyonlar (*Nocardia, Rhodococcus*), miçetom (*Nocardia*), fırsatçı enfeksiyonlarla (*Nocardia, Rhodococcus, Gordonia ve Tsukamurella*) beraber önemsiz kolonizasyonu da (pek çok cins) içerir.

Nocardia (Kutu 27-2)

Fizyoloji ve Yapı

Nokardiyalar doku ve kültürlerde dallanmış filamentöz formlarda bulunan zorunlu aerob çomaklardır. Bu filamentöz formlar, filamentöz mantarlar (küfler) tarafından yapılan hiflere benzediği için başlangıçta Nokardiyaların mantar olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, nokardiyalar gram pozitif hücre duvarı ve bakteriler için karakteristik olan diğer hücre organellerine sahiptir. Pek çok tür Gram boyasıyla zayıf boyanarak gram negatif görülür ve içinde gram pozitif boncuk şeklinde yapılar izlenir (Şekil 27–1). Bu boyanma özelliğinin nedeni nokardiyaların mikobakterilere benzer şekilde (bkz. Bölüm 28) 10-metil-stearik asit (**tüberkülosteroik asit**), meso-diaminopimelik asit (meso-DAP), arabinoz, galaktoz ve mikolik asit içeren hücre duvarına sahip olmasıdır. Nokardiyaların mikolik asiti (50–62 karbon atomlu) mikobakterilerinkinden (70–90 karbon atomlu) daha kısadır. Bu farklılık her iki cins de asidorezistan olduğu halde nokardiyaların niye zayıf asidorezistan boyandığını açıklayabilir. Nokardiyaların asidorezistan özelliğinin gösterilebilmesi için hidroklorik asitli zayıf dekolorizasyon solüsyonlarının kullanılması gereklidir (Şekil 27–2). Bu asidorezistanlık özelliği aynı zamanda nokardiyaların kendilerine morfolojik olarak benzeyen aktinomiçes gibi organizmalardan da ayrılmasında yardımcı bir özelliktir (bkz Bölüm 40). Nokardiyaların pek çok türü trehaloza bağlı iki mikolik asite sahiptir (trehaloz–6,6'-dimikolat; **kord faktörü**). Kord faktörü hücre içi canlı kalmayı sağlayan önemli bir virülans faktörüdür (bkz. Patogenez ve İmmünite Bölümü)

Nocardia türleri katalaz pozitiftirler, karbonhidratları oksidatif yolla kullanırlar ve bakteri, mikobakteri ve mantarlar için kullanılan pek çok besiyerinde ürerler. Bununla birlikte üremeleri yavaştır ve kültür plaklarında kolonilerin izlenmesinden önce 3 ila 5 gün inkübasyon gereklidir. Kolonilerin görünümü kurudan balmumuna; renkleri beyazdan turuncuya kadar değişen görünümde olabilir (Şekil 27–3). Aeriel hifler (bir koloninin yüzeyinden yukarı doğru çıkan hifler) koloniler mikroskopla incelendiğinde izlenebilir. **Aeriel hifler ve zayıf asidorezistan boyanma *Nocardia* türlerine hastır** ve bu türlerin olası tanısı için hızlı test olarak kullanılabilinir.

Bu cinsin taksonomik sınıflandırılması zordur ve literatürde bildirilen organizmaların pek çoğunun yanlış tanımlandığı fark edilmiştir. Geçmişte bu organizmaların sınıflandırılması karbonhidratları kullanma yeteneklerine, çeşitli substratlara olan etkilerine ve antibiyotik duyarlılıklarına göre yapılmaktaydı. Bu cinsin üyeleri arasındaki gerçek taksonomik ilişkiler son zamanlarda yapılan gen sekanslama ve DNA-DNA hibridizasyon yöntemleri sayesinde ortaya konmuştur. Bu kitabın son baskısı yayınlandığında 31 *Nocardia* türü tanımlanmıştı. Dört yıl sonra 78 tür isimlendirilmiştir. Büyük bir olasılıkla bu basım yayınlandığında tür sayısı 100'e yaklaşmış olacaktır. Neyse ki, enfeksiyonların büyük çoğunluğundan az sayıda tür sorumludur ve bu organizmaların cins düzeyinde tanımlanması, in vitro duyarlılık testleriyle birleştirildiğinde, pek çok hastanın tedavisi için yeterli olmaktadır.

Kutu 27–1. Zayıf Asidorezistan Boyanan Gram Pozitif Çomaklar

Organizma	Tarihsel Özelliği
Nocardia	Fransız veteriner Edmond *Nocard*'ın anısına isimlendirilmiştir.
Rhodococcus	Rhodo, kırmızı; coccus, kok (kırmızı renkli kok)
Gordonia	Amerikalı mikrobiyolog Ruth *Gordon*'un anısına isimlendirilmiştir.
Tsukamurella	Bu cinsi ilk olarak tanımlayan Japon mikrobiyolog Michio *Tsukamura*'nın onuruna isimlendirilmiştir.

Patogenez ve İmmünite

Nocardia, immün yetmezlikli hastalarda hematojen yolla santral sinir sistemine (SSS) veya deriye yayılma olasılığı yüksek **bronkopulmoner hastalıklara** neden olur. *Nocardia* enfeksiyonu geçirme riski yüksek olan hastalar T-lenfosit eksikliği olanlar (örn. lösemi, kazanılmış immün yetmezlik sendromu [AİDS]) veya immün baskılayıcı tedavi alanlardır (örn. böbrek, kalp veya kemik transplantasyonu için kortikosteroid). Kronik lokalize pulmoner hastalık; bronşit, amfizem, astım, bronşektiyazis ve alveolar proteinozu olan immünokompetan hastalarda görülür. **Kutanöz nokardiyozisin** dört formu vardır: miçetom, lenfokutanöz hastalık, abse veya selülit formunda yüzeysel deri enfeksiyonu ve pulmoner enfeksiyondan yayılım sonrası sekonder deri yerleşimi. ***Nocardia brasiliensis,*** immün kompetan hastalarda **primer kutanöz enfeksiyonun** en sık nedenidir.

Bronkopulmoner hastalık, üst solunum yolunun inhalasyonla kolonizasyonunu takiben oral sekresyonlarının aspire edilmesinden sonra gelişir. **Primer kutanöz nokardiyozis** organizmanın travma sonrası subkutanöz dokuya girmesiyle gelişir. Pulmoner ve kutanöz hastalıkları, diğer piyojenik bakterilerin oluşturduklarına benzer şekilde nekroz ve abse formasyonuyla karakterizedir. Özellikle primer kutanöz enfeksiyonlarda sinuzal boşlukların eşlik ettiği kronik enfeksiyonlar meydana gelebilir. Sülfür granülleri (yara eksüdalarındaki bakterilerin oluşturduğu pigmente mikro koloniler) *Actinomyces* türlerinde görülmesine rağmen, *Nocardia* türlerinde sık değildir ve sadece kutanöz hastalıklarında görülür.

Nokardiyalara ait toksin ve hemolizinler açıklanmakla birlikte bu faktörlerin hastalıkta oynadıkları rol belirlenmemiştir. Patojenik türlerde virülansla ilişkili primer faktör **fagositozdan kaçınma** gibi gözükmektedir. Fagositler mikroplara temas ettiklerinde, oksidatif patlama meydana gelir ve toksik oksijen metabolitleri salınır (örn. hidrojen peroksit, süperoksit). Nokardiyanın patojenik türleri, katalaz ve süperoksit dismutaz sekresyonu ile korunurlar. Yüzey ilişkili süperoksit dismutaz da bakterileri korur. Nokardiyalar, **makrofajların içinde çoğalma** ve yaşama kabiliyetine sahiptirler. Bunu başarmak için (1) fagozom-lizozom birleşmesinin önlenmesi **(kord faktörü ile)**, (2) fagozomun asidifikasyonunun engellenmesi (bilinmeyen bir mekanizma ile)ve karbon kaynağı olarak enzimin metabolik kullanımı ile asit-fosfataz bağımlı öldürmeden kaçınma özellikleri kullanılır.

Epidemiyoloji

Nocardia enfeksiyonları **ekzojendir** (yani, hastalık normal insan florasında bulunmayan organizmalar tarafından oluşturulur). Organik maddeden zengin toprakta organizmanın çokça bulunması ve toplumda yaşayan immün yetmezlikli birey sayısının artması bu organizma tarafından oluşturulan hastalıkların dramatik şekilde artmasına neden olmuştur. Özellikle ayaktan takip edilen HIV hastaları veya kemik iliği/solid organ transplantı alan yüksek riskli popülasyonda artış belirgindir.

Klinik Hastalıkları (Kutu 27–3)

Bronkopulmoner hastalık: (Klinik vaka 27–1), *Nocardia* enfeksiyonları daha yavaş gelişmesine ve sadece immün

Tablo 27–1. Seçilmiş Patojenik *Aktinomycetes*'lerin Yaptığı Hastalıklar

Organizma	Hastalık	Sıklık
Nocardia	Pulmoner hastalıklar (bronşit, pnömoni, akciğer absesi); primer veya sekonder kutanöz enfeksiyonlar (miçetoma, lenfokutanöz enfeksiyonlar, sellülitler, subkutanöz abseler); sekonder SSS enfeksiyonları (menenjit, beyin abseleri)	Sık
Rhodococcus	Pulmoner hastalıklar (pnömoni, akciğer absesi); dissemine hastalıklar (menenjit, perikardit); fırsatçı enfeksiyonlar (yara enfeksiyonları, peritonit,travmatik endoftalmit)	Sık değil
Gordonia	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir
Tsukamurella	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir

Kutu 27–2. Özet: Nocardia

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Gram pozitif, kısmen aside-dirençli, filamentöz çomaklar; mikolik asitli hücre duvarı

Pek çok seçici olmayan bakteri, mantar ve mikobakteri besiyerinde kesin aerob ürer; bununla beraber inkübasyonu uzatmak gerekebilir(7 gün veya daha fazla)

Virülans hücre içi öldürme mekanizmalarından kaçma yeteneğiyle ilişkilidir.

Katalaz ve süperoksit dismutaz: inaktif toksik oksijen metabolitleri (örn. hidrojen peroksit, süperoksit)

Kord faktör:fagositlerde lizozomla fagozomun birleşmesini önleyerek hücre içi ölümü engeller.

Primer hastalık çoğunlukla bronkopulmoner (örn. kavite hastalığı) veya primer kutanöz (örn. mycetoma, lenfokutanöz enfeksiyonlar, selülitler, subkutanöz abseler) enfeksiyondur.

Yayılım çoğunlukla santral sinir sistemine (örn. beyin abseleri) veya deriye olur.

Epidemiyoloji

Tüm dünyada organik maddeden zengin toprakta bol bulunur.

Ekzojen enfeksiyonlar inhalasyon (pulmoner) veya travma (kutanöz) ile kazanılır.

Fırsatçı patojenler, Çoğunlukla T-hücre eksikliği olan immün kompromize hastalarda enfeksiyona (transplant alıcıları, maliniteli hastalar, HIV hastaları, kortikosteroid alan hastalar) neden olur.

Tanı

Mikroskopi duyarlıdır ve dallanmış, zayıf asidorezistan organizmalar görüldüğünde spesifiktir.

Kültür yavaştır, 1 haftadan fazla inkübasyon gerekir, karışık kültürlerde *Nocardia* izolasyonu için seçici agar (örn. BCYE) gerekebilir.

Cins düzeyinde tanımlama mikroskobik ve makroskobik görünümle yapılabilir (dallanma, zayıf asidorezistan boyanan ve aerial hif yapan koloniler)

Pek çok izolatta tür düzeyinde tanımlama için genomik analiz gerekir.

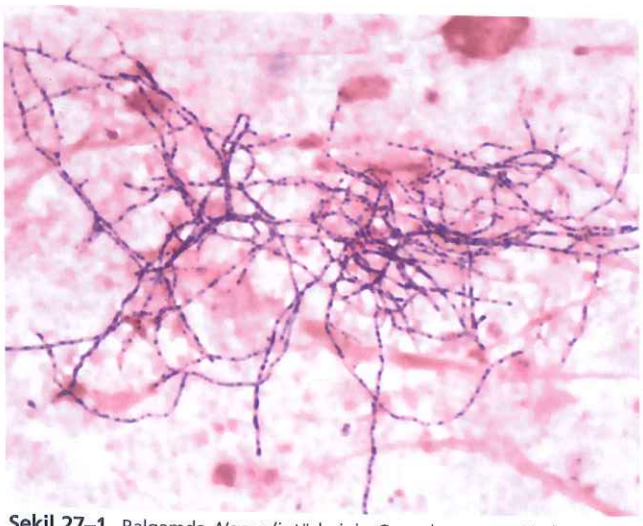
Tedavi, Önlem ve Kontrol

Enfeksiyonlar antibiyotik ve uygun yara bakımıyla tedavi edilir.

Trimetoprim-sulfametaksazol lokalize enfeksiyonlar için kullanılır; ciddi ve progresif hastalıklarda amikasinle birlikte karbapenem veya geniş spektrumlu sefalosporin ciddi enfeksiyonlar için kullanılır; tedavi 6 hafta veya daha uzun

Maruziyet kaçınılmazdır, çünkü nokardiyalar tüm doğada yaygın olarak bulunur.

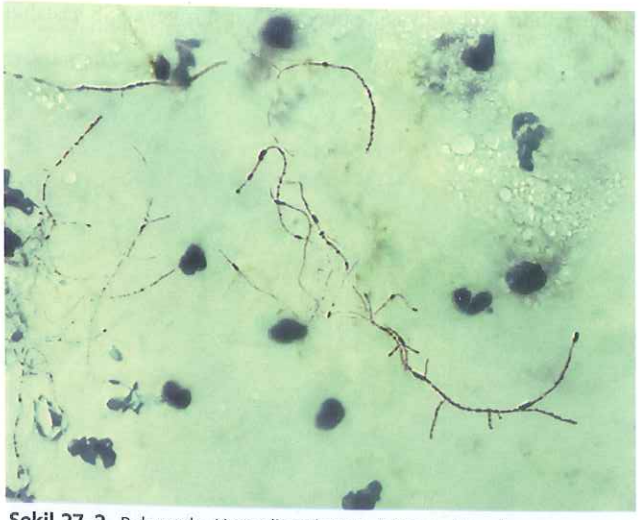
yetmezlikli hastalarda primer pulmoner hastalık yapmasına rağmen, *Nocardia* türlerinin sebep olduğu bronkopulmoner hastalık, diğer piyojenik bakterilerin sebep olduğundan ayırt edilemez. Öksürme, dispnö ve ateş gibi bulgular mevcut olmakla birlikte tanı koydurucu değildir. Kavitasyon ve plevraya yayılma sıktır. *Nocardia* için spesifik bir klinik tablo olmamakla birlikte, immün yetmezlikli bir hastada SSS ve kutanöz yayılım bulgusuyla



Şekil 27–1. Balgamda *Nocardia* türlerinin Gram boyaması. Narin boncuklu filamanlara dikkat ediniz.

birlikte kaviteli pnömoni izleniyorsa bu organizmadan şüphelenilmelidir. Altta yatan hastalığı olmayan bir bireyde pulmoner veya dissemine *Nocardia* enfeksiyonu tanımlanmışsa kapsamlı bir immünolojik çalışma endikedir.

Kutanöz enfeksiyonlar, primer enfeksiyonlar şeklinde (örn. miçetoma, lenfokutanöz enfeksiyonlar, sellülitler, subkutanöz abseler) veya primer pulmoner enfeksiyondan organizmanın sekonder yayılımı sonucu oluşan enfeksiyonlar şeklinde olabilir. **Miçetoma,** subkutanöz şişme, irin ve çoklu sinüs yapıları ile karakterize, primer olarak ayaklarda görülen ağrısız, kronik enfeksiyondur. Alttaki bağ dokusu, kas ve kemikte tutulabilir ve sinüs yapıları genellikle deri yüzeyine açılır. *N. brasiliensis*, Kuzey, Orta ve Güney Amerika'da miçetomanın en sık nedeni olmakla beraber farklı organizmalar da miçetomaya neden olabilir.



Şekil 27–2. Balgamda *Nocardia* türlerinin Asido-rezistan boyaması. Mikobakteri türlerinin tersine *Nocardia* cinsinin üyeleri boyayı homojen şekilde almaz ("kısmen asido-rezistan").

Şekil 27–3. Turuncu *Nocardia* kolonileri

Kutu 27–3. Nocardiosis: Klinik Özetler

Bronkopulmoner hastalık: Nekroz ve abse oluşumu ile seyreden ağrısız pulmoner hastalık; santral sinir sistemi ve deriye yayılım sıktır

Mycetoma: Kronik, tahrip edici, progresif hastalık, genellikle ekstremiteleri tutar, süpüratif granulomlarla karakterizedir, ilerleyici fibröz ve nekroz ve sinüs yapıları oluşumu mevcuttur

Lenfokutanöz hastalık: Primer enfeksiyon veya kutanöz bölgeye sekonder yayılım, kronik granülom oluşumu ve ülserle sonuçlanan eritamatöz subkutan nodüller ile karakterizedir

Sellülit veya subkutan abseler: eritemle çevrili granülamatöz ülser oluşumu mevcut, fakat lenf nodlarının tutulumu ya minimal ya da hiç yoktur

Beyin abseleri: ateş, baş ağrısı ve yavaş gelişen abselerin yerleşim yerine bağlı bozuklukların görüldüğü kronik enfeksiyon

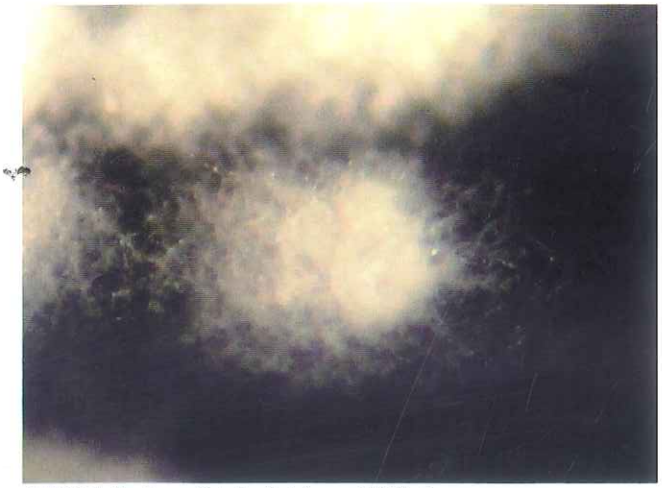
Lenfokutanöz enfeksiyonlar, kutanöz nodüller ve lenfatiklerde ülserasyon ve bölgesel lenf nodu tutulumu olarak izlenebilir. Bu enfeksiyonlar, bazı mikobakteri türleri ve *Sporothrix schenckii*'nin neden olduğu kutanöz enfeksiyonlara benzer enfeksiyonlardır. *Nocardia*, **kronik ülseratif lezyonlara, subkutanöz abselere** ve **sellülite** de neden olabilir (Şekil 27–5).

Nocardia enfeksiyonlu hastaların üçte biri kadarında beyine yayılım vardır ve çoğunlukla tekli veya çoklu **beyin abseleri** şeklinde izlenir. Hastalık başlangıçta kronik menenjit gibi görülebilir.

Laboratuvar Tanısı

Akciğer hastalığı olan hastalardan birkaç balgam örneği toplanmalıdır. Nokardiyalar, pulmoner, kutanöz veya SSS hastalığı olan kişilerden alınan örneklerden yapılan mikroskopi ve kültürlerde belirlenmesi kolaydır çünkü nokardiyalar genellikle doku veya abse materyalinin her yerine dağılmıştır. *Nocardia*'ların dokuda yaptıkları narin hifler *Actinomyces* ile benzeşir, bununla birlikte *Actinomyces*'lerden farklı olarak nokardiyalar tipik olarak zayıf asidorezistan boyanırlar (bkz. Şekil 27–1 ve 27–2).

Bu organizmalar %5–10 karbondioksitli ortamda inkübe edilen pek çok besiyerinde ürerler fakat yavaş üreyen bu organizmaların varlığı daha hızlı üreyebilen kommensal bakteriler tarafından örtülebilir. Eğer bir örnek potansiyel olarak başka bakterilerle kontamine ise (örn. balgamdaki oral bakteriler), seçici besiyerlerine ekim yapılmalıdır. *Legionella* türlerinin izolasyonunda kullanılan besiyeri bu konuda başarılı olmuştur (**Buffered charcoal yeast extract agar [BCYE] agar**). Bu besiyeri pulmoner örneklerden her iki organizmanın izolasyonunda da kullanılabilir. *Nocardia* genellikle mikobakteri



Şekil 27–4. *Nocardia* kolonilerinin aerial hifleri.

Klinik Olgu 27–1. Dissemine Nakordiyozis

Shin ve ark. (Transpl Infect Dis 8:222-225, 2006) Hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle karaciğer transplantasyonu geçiren 63 yaşında erkek hastayı sunmuşlardır. Hasta 4 ay boyunca takrolimus ve prednizondan oluşan immün supresif tedavi almıştır ve hastaneye ateş ve bacağın alt bölgesinde ağrı ile başvurmuştur. Göğüs radyografisi normal olmasına rağmen,ultrasonda soleus kasında abse görülmüştür. Abse aspiratından hazırlanan Gram boyamada zayıf boyanmış gram pozitif çomaklar görülmüş ve 3 gün inkübasyon sonrası *Nocardia* üremiştir. İmipenemle tedaviye başlanmış ancak hastada 10 gün sonra konvülziyon geçirmiş ve kısmi sol taraf felci olmuştur. Beyin görüntüleme çalışmalarında üç lezyon izlenmiştir. Tedavi amikasin ve seftriakson kombinasyonuna çevrilmiştir. Subkutanöz abseler ve beyin lezyonları aşamalı olarak iyileşmiştir ve hasta 55 gün sonra taburcu edilmiştir. Bu makale nokardiyaların yavaş üremeleri, uzamış tedaviye ihtiyaçları kadar immün kompromize hastalarda enfeksiyon yapma ve beyine yayılma potansiyelini örneklemektedir.

Şekil 27–5. *Nocardia*'nın neden olduğu kutanöz lezyon. (*Sorrell TC, et al:* Nocardia species. *In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and practice of Infectious Diseases, 6.ed. Philedelphia, Churchill Livingstone, 2005.)*

ve mantar izolasyonunda kullanılan besiyerlerinde ürer; bununla birlikte bu yöntem özel bakteriyel besiyerlerinden daha az güvenilirdir. Laboratuvara nokardiyozis şüphesini bildirmek önemlidir, çünkü pek çok laboratuvar özel besiyerlerini rutin olarak kullanmaz ve klinik örnekleri 1–3 günden fazla inkübe etmez. *Nocardia* türlerinin kültürde belirlenmesi için daha fazla zamana ihtiyaç vardır (bir hafta kadar).

Nokardiyaların ön tanısı karışık değildir. Bu cinsin üyeleri başlangıçta **zayıf asidorezistan boyanmış filamentöz basillerin** ve koloni yüzeyinde **aerial hiflerin** varlığına göre sınıflandırılabilir. Tür düzeyinde kesin tanımlama daha zordur. Fenotipik testlerle (örn. biyokimyasal testler) pek çok türün doğru olarak tanımlanamayacağı kabul edilmesine rağmen çoğu laboratuvar bu yöntemleri kullanmaya devam etmektedir. Pek çok türün doğru tanımlanması için ribozomal nükleik asit genlerinin ve yapısal (housekeeping) genlerinin (örn. ısı-şok protein genleri) moleküler analizinin yapılması gerekir. Şu anda bu testler primer olarak referans veya araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Nocardia enfeksiyonları, antibiyotik kombinasyonları ve uygun cerrahi müdahaleler ile tedavi edilir. Trimetoprim-sulfametoksazol genellikle lokalize enfeksiyonları tedavide kullanılır. İlerleyici, ciddi hastalığı olan kişilerde karbapenem (örn. imipenem, meropenem) veya geniş spektrumlu sefalosporinle kombine amikasin gibi kombinasyon tedavileri önerilir. İn vitro duyarlılık testleri antibiyotik seçimine rehber olarak kullanılabilir. Nokardiyalar yayılabildiği ve belirgin hastalık yapabildikleri için tedavi 6hafta veya daha fazlasına uzatılabilir. Lokalize enfeksiyonu olan kişilerde klinik yanıt iyiyken, dissemine hastalığı olan immün kompromize kişilerde prognoz iyi değildir.

Nokardiyalar her ortamda mevcutturlar, bu nedenle onlara maruz kalmaktan kaçınmak imkansızdır. Bununla birlikte sağlıklı kişilerde nokardiyaların neden olduğu pulmoner hastalık sık değildir ve primer kutanöz enfeksiyon uygun yara bakımıyla engellenebilir. Kaviter pulmoner hastalığı olan immün kompromize kişilerde ayırt edici tanıda nokardiyozis göz önüne alınırsa ve uygun şekilde tedavi edilirse dissemine hastalıkla ilişkili komplikasyonlar en aza indirilebilir.

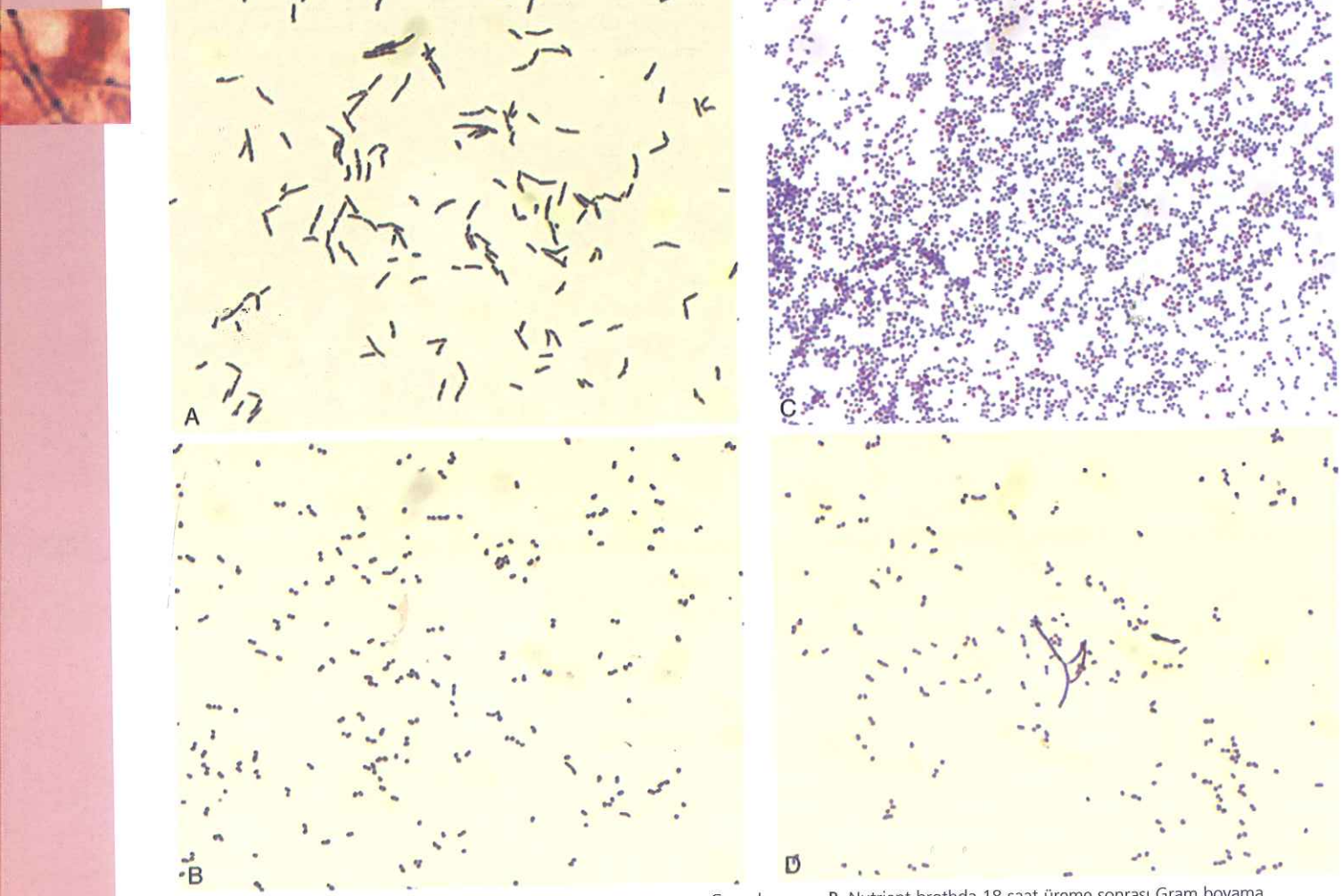
Rhadococcus

Rhodococcus cinsi gram pozitif, başlangıçta basil gibi daha sonra kokkoid formlara dönen zayıf asidorezistan bakterileri içerir (Şekil 27–6). Kısa dallanmalar görülebilir fakat nokardiyalarda genellikle görülen zarif, dallanmış filamentöz formlar rodokoklarda izlenmez. Tanımlanmış türler içinde ***Rhodococcus equi*** en önemli insan patojenidir. Orijinalinde, *R. equi* (eski adıyla *Corynebacterium equi*) özellikle otoburlarda görülen ve çiftçi ve veterinerlerde meslek hastalığına neden olan bir hayvan patojenidir. Bununla birlikte bu organizmalar **immün kompromize hastalarda** (örn. HIV ve organ transplantasyonu hastalarında) gittikçe daha sık görülen **patojenler** olmuşlardır. İlginç olarak, pek çok hastanın hayvanlarla ya da hayvan gübresi içeren toprakla temas hikayesi yoktur. İnsan enfeksiyonlarındaki insidansın artması özellikle AIDS gibi immün supresif hastalıkların artması ve bu organizma ile ilgili farkındalığın gelişmesiyle ilişkilidir. Daha önceleri bu bakteriler dikkate alınmamakta ya da anlamsız korineform bakteriler olarak yanlış tanımlanmaktaydılar.

Nocardia gibi, *R. equi*'de fakültatif, makrofajlarda yaşayan intrasellüler bakterilerdir ve **abse oluşumuna** yol açan granülamatöz inflamasyona neden olurlar. Çok sayıda olası virülans faktörü tanımlanmasına rağmen, enfeksiyonun fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bir virülans ilişkili protein, *vapA*, atlardaki hastalıkla ilişkilendirilmiştir ancak insan hastalıklarındaki rolü daha az anlaşılmıştır. İnterferon-γ üretimi baskılanmış bireyler akciğer enfeksiyonundan bakteriler temizlenememektedir.

İmmün kompromize hastalarda çoğunlukla tipik olarak invaziv pulmoner hastalık mevcuttur (örn. pulmoner nodüller, konsolidasyon, akciğer abseleri) ve kandan distal bölgelere (lenf nodları, meninksler, perikardiyum ve deri) disseminasyon bulguları da genellikle gözlenir. Rodokoklar genellikle immün kompetan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar (örn. travma sonrası kutanöz enfeksiyon, uzun dönem diyaliz hastalarında peritonit, travmatik endoftalmit).

Rodokoklar aerob olarak inkübe edilen seçici olmayan besiyerlerinde ürerler ancak karakteristik somon rengi pigmentleri 4 günden önce görülmeyebilir. Koloniler tipik olarak **mukoiddir** bununla birlikte kuru formlar da görülebilir. Organizmalar yavaş üremeleri, makroskobik ve mikroskobik yapıları ve zayıf



Şekil 27–6. *Rhodococcus.* A, Nutrient brothda 4 saat üreme sonrası Gram boyama. B, Nutrient brothda 18 saat üreme sonrası Gram boyama. C, Middlebrook agarda 2 gün sonrası üreyen organizmaların asidorezistan boyaması. D, Dallanan filamentöz formların Gram boyanması.

asidorezistan boyanma yetenekleri ile (özellikle mikobakteriler için olan besiyerlerinde üredikleriinde) tanımlanabilirler. Organizmalar inert oldukları için (kimyasal reaksiyonlara girmedikleri için) tür düzeyinde kesin tanı problemlidir.

Rhodococcus enfeksiyonlarında tedavinin güç olduğu kanıtlanmıştır. İnvitro testlerde ve hayvan modellerinde yapılan testlerde spesifik ilaç kombinasyonları etkin bulunmasına rağmen insan enfeksiyonlarının tedavisinde, özellikle immün kompetan hastalarla (%20 mortalite) karşılaştırıldığında düşük CD4 sayılı immün kompromize hastalarda (%50 mortalite), sınırlı bir başarı elde edilmiştir. İmmün kompetan hastalarda lokalize enfeksiyonların tedavisi için oral antibiyotikler (örn. eritromisin, rifampin ve/veya siprofloksasin) önerilmektedir. Dissemine enfeksiyonlar ve immün kompromize hastalardaki enfeksiyonlar damar içi antibiyotik kombinasyonlarıyla tedavi edilmelidir (örn. vankomisin, imipenem, aminoglikozidler, siprofloksasin, rifampin ve/veya siprofloksasin). Penisilin ve sefalosporinler kullanılmamalıdır çünkü rodokoklarda bu ajanlara karşı direnç sıktır ve in vitro testlerle tüm antibiyotiklerin etkinliği doğrulanmalıdır.

Gordonia ve Tsukamurella

Gordonia (eski adı *Gordona*), ve ***Tsukamurella*** morfolojik olarak benzedikleri, mikolik asit içerdikleri ve **kısmen asidorezistan** boyandıkları için başlangıçta rodokoklarla birlikte sınıflandırılıyorlardı. Organizmalar toprakta mevcuttur ve insanda nadir fırsatçı patojenlerdir. *Gordonia* kontamine intravasküler kateterden kaynaklanan nozokomiyal enfeksiyonlar kadar pulmoner ve kutanöz enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur.Klinik örneklerde izole edilen her iki organizmanın da özellikleri çok dikkatlice değerlendirilmelidir.

Olgu Çalışması ve Sorular

İki yıldır prednizon ve azatioprin alan 47 yaşındaki böbrek transplantı alıcısı bir üniversitenin tıp merkezine başvurmuştur. Hasta, iki hafta önce kuru, ısrarcı bir öksürük geliştiğini fark etmiştir. Hastaneye başvurusundan 5 gün önce öksürük prodüktif hale gelmiş ve göğüs ağrısı başlamıştır. Hastaneye geldiği gün hasta orta derecede solunum arestindeydi ve göğüs radyografisinde sağ üst lob infiltrasyonu izlendi. Bakteriyel kültür için balgam örneği gönderildi ve 2 gün inkübasyondan sonra sonuç negatif olarak rapor edildi. Sefalotinle yapılan tedavi etkisiz kaldığı için laboratuvara bakteri, mikobakteri, *Legionella* türleri ve mantar kültürü için ek örnekler gönderildi. 4 gün inkübasyondan sonra mikobakteri, *Legionella* türleri ve mantar için yapılan ekimlerde *Nocardia* izole edildi.

1. Başlangıçta niçin Nocardia üretilemedi? Bu problemi çözmek için ne yapılabilir?
2. Eğer organizma yayılsaydı, hangi iki hedef doku öncelikle tutulurdu?
3. *N. brasiliensis*'in en sık etken olduğu hastalık nedir?
4. İmmün kompromize hastalarda Rodokokların neden olduğu hastalık nedir?
5. Rodokoklar, nokardiyalar ile hangi ortak mikroskobik özelliği taşır?
6. Hangi bakteriler miçetoma neden olur? Birleşik Devletlerde hangisi miçetomun en sık görülen nedenidir?

Kaynakça

Beaman B, Beaman L: *Nocardia* species: Host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 7:213-264, 1994.

Conville P, Witebsky F: *Nocardia* and other aerobic Actinomycetes. In Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th ed. London, Hodder Arnold, 2005.

Conville P, Witebsky F: *Nocardia, Rhodococcus, Gordonia, Actinomadura, Streptomyces,* and other aerobic Actinomycetes. Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington DC, ASM Press, 2007.

Giguere S, et al: Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equi*. Infect Immun 67:3548-3557, 1999.

Steingrube V, et al: Rapid identification of clinically significant species and taxa of aerobic Actinomycetes, including *Actinomadura, Gordona, Nocardia, Rhodococcus, Streptomyces,* and *Tsukamurella* isolates, by DNA amplification and restriction endonuclease analysis. J Clin Microbiol 35:817-822, 1997.

Weinstock D, Brown A: *Rhodococcus equi*: An emerging pathogen. Clin Infect Dis 34:1379-1385, 2002.

28

Mikobakteri

Çeviren: Ali Albay

Mikobakteri cinsi (Kutu 28-1) hareketsiz, sporsuz, 0.2-0.6 X 1-10µm boyutlarında aerob çomakçıkları içermektedir. Çomaklar ara sıra dallanmış filamanlar oluştururlar, fakat bunlar kolaylıkla bozulabilir. Hücre duvarı lipidden zengin olup, yüzeyi hidrofobik ve mikobakterileri birçok dezenfektana ve laboratuvarda yaygın kullanılan boyalara karşı dirençli yapmıştır. Çomaklar bir kez boyandıklarında da asit solüsyonlar ile dekolarize edilmezler, bu yüzden de aside dirençli bakteriler **(acid-fast)** olarak adlandırılırlar. Mikobakteri hücre duvarı karmaşık ve bu grup organizmalar müşkülpesent olduğu için mikobakterilerin çoğu yavaş ürerler, 12-24 saatte bir bölünürler ve laboratuvar kültürlerinde saptanabilir üreme için 8 hafta kadar uzun bir süreye gereksinirler.

Mikobakteriler, özellikle sınırlı medikal kaynaklara sahip ülkelerde morbite ve mortalitenin önemli bir sebebidirler. Günümüzde 130'dan fazla sayıda mikobakteri türü tanımlanmış olup bunların birçoğu insan hastalığı ile ilişkilidir (Tablo 28-1). Mikobakteri türlerinin çokluğuna karşın, insanlarda en çok hastalık yapan birkaç tür ya da grup aşağıdadır: *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. avium* kompleks, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* ve *M. abscessus*.

Mikobakterilerin Fizyolojisi ve Yapısı

Mikobakteri cinsi içinde bulunan bakteriler (1) aside dirençlilik, (2) 70-90 karbon içeren mikolik asitlerin varlığı, (3) deoksiribonükleik asitlerindeki (DNA) yüksek (%61-71 mol) guanin + sitozin (G+C) içeriği esasına göre sınıflandırılırlar. Bazı bakteri türlerinin aside dirençli olabilmelerine karşın (örneğin; *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Gordonia*), onlar daha az yoğunlukta boyanırlar (kısmen aside dirençlidirler) ve mikolik asit zincirleri daha kısadır.

Mikobakteriler **lipidden zengin** karmaşık bir **hücre duvarına** sahiptirler (Şekil 28-1). Bu hücre duvarı bakterilerin karakteristik özelliklerinin birçoğundan sorumludur (örneğin; aside dirençlilik, yavaş üreme, deterjanlara dirençli olma, yaygın antibakteriyel antibiyotiklere direnç, antijenisite, kümeleşme). Hücre duvarının temel yapısı tipik gram pozitif bakterilerinki gibidir: kalın bir peptidoglikan tabaka ile kaplı bir iç plazma membranı ve dış membran yok. Ancak, mikobakteri hücre duvar yapısı diğer gram pozitif bakterilerinkinden daha fazla karmaşıktır. Proteinler, posfatidilinositol mannosidler ve **lipoarabinomannan (LAM)** plazma membranına sıkıca bağlanmışlardır. LAM işlevsel olarak, diğer bakterilerde bulunan O- antijenik lipopolisakkaridler ile ilişkilidir. Peptidoglikan tabakası, üzerinde kendisine bağlanmış, D-arabinoz ve D-galaktoz içeren dallanmış bir polisakkarit olan arabinogalaktanlara bir çatı oluşturur. Terminal D-arabinoz kalıntısı, glikolipid yüzey moleküllerine bağlanmış yüksek moleküler ağırlıklı hidrofobik mikolik asitler ile esterleşir. Bundan başka lipitler, glikolipitler ve peptidoglikolipitler de mevcuttur. Hücre duvar ağırlığının %60'ını lipit bileşenler oluşturur. Transport proteinleri ve porinler hücre duvar tabakası boyunca serpişmişlerdir ve bunlar hücre duvar ağırlığının %15'ini meydana getirirler. Proteinler biyolojik önemi olan antijenler olup, enfeksiyonlara karşı hastanın hücresel bağışık yanıtını uyarırlar. Bu protein türevlerinin (**purified protein derivatives, veya PPD**) ekstrakte edilen ve kısmen saflaştırılan ürünleri, *M. tuberculosis*'e maruz kalmayı saptamak amacıyla cilt testi reaktifleri olarak kullanılırlar.

Mikobakterilerin ilk sınıflandırılmasında üreme özellikleri ve koloni morfolojileri kullanılmaktadır. Daha önce bahsedildiği gibi, *M. tuberculosis* ve *M. tuberculosis* kompleks içindeki yakın ilişkili olan türler yavaş üreyen bakterilerdir. Bu mikobakterilerin kolonileri hem pigmentsizdir ve hem de açık bir bronz rengindedirler (Şekil 28-2). Günümüzde tüberküloz dışı mikobakteriler (nontuberculous mycobacteria veya NTM) olarak tanımlanan diğer mikobakteriler, Runyon tarafından üreme hızlarına ve pigment oluşturmalarına göre daha önce sınıflandırılmıştır (bkz. Tablo 28-1). Pigment oluşturan mikobakteriler ışığa maruz kalma ile uyarılabilen (fotokromojenik organizmalar; Şekil 28-3) veya ışığın yokluğunda oluşan (skotokromojenik organizmalar) yoğun **sarı karotenoidler** üretirler. **Runyon sınıflandırması** şeması dört gruptan oluşur: yavaş üreyen fotokromojenler (örneğin, *M. kansasii*, *M.*

Kutu 28–1. Önemli Mikobakteriler

Organizma	Historical Derivation
Mycobacterium	*myces*, bir "mantar"; *bakterion*, "küçük bir çomak" (mantar-benzeri çomak)
M. abscessus	*abscessus*, "abse" (abse oluşumuna neden olur)
M. avium	*avis*, "kuşların" (kuşlarda tüberküloz benzeri hastalık yapar)
M. chelonae	*chelone*, "bir kara kaplumbağası"
M. fortuitum	*fortuitum*, "kazara, tesadüfi" (fırsatçı bir patojen olduğu gerçeğini işaret eder)
M. haemophilum	*haema*, "kan"; *felsefe*, "sevmek" (kan-seven; in vitro üreme için kan veya hemine gerek duyar)
M. intracellulare	*intra*, "içinde"; *cella*, "küçük oda" (hücrelerin içinde; mikobakterilerin hücre içi yerleşimi anlamına gelir)
M. kansasii	*kansasii*, "Kansas" (organizmanın ilk izole edildiği yer)
M. leprae	*lepra*, "leprosy"den gelir (cüzzamın etkeni)
M. marinum	marinum, "deniz"den gelir (kontamine tatlı ve tuzlu sular ile alakalı bakteriler)
M. tuberculosis	*tuberculum*, "küçük bir şişlik" veya tüberkül; osis, "tanımlanan" (tüberküller ile tanımlanır; enfekte hastaların akciğerlerinde tüberkül oluşumu anlamına gelir)

Tablo 28–1. İnsanlar İçin Patojenik Olan Mikobakterilerin Sınıflandırılması

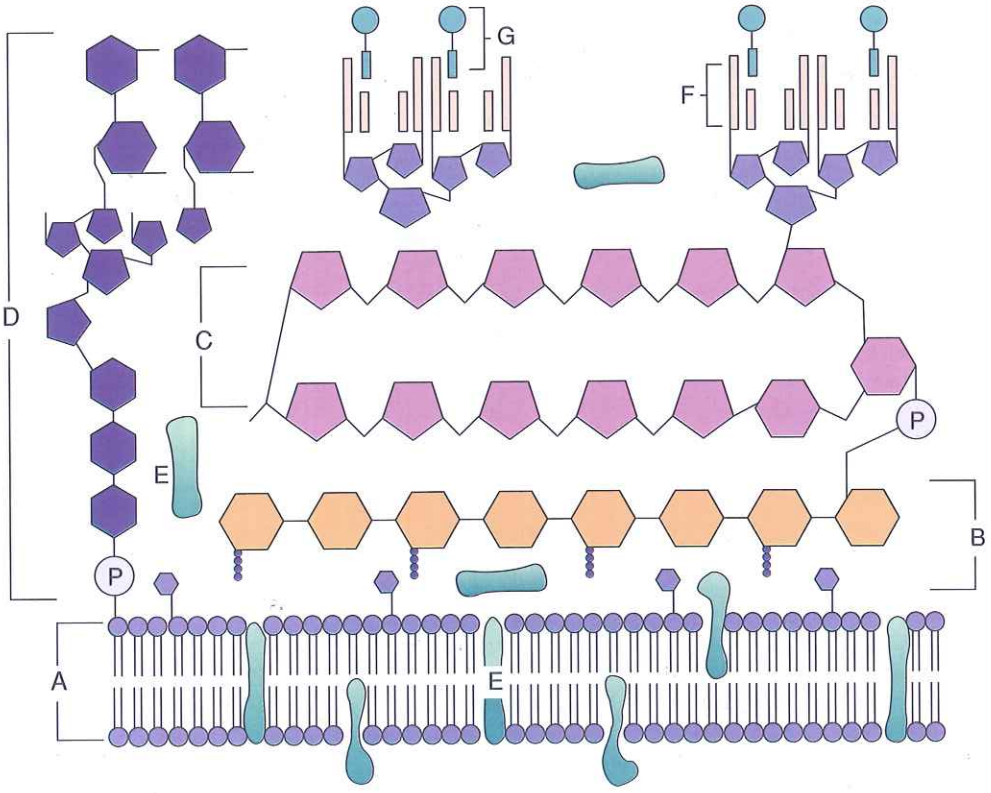
Organizma	Patojenite	Birleşik Devletlerdeki Sıklık
M. tuberculosis Complex		
M. tuberculosis	Kesin patojen	Yaygın
M. leprae	Kesin patojen	Yaygın değil
M. africanum	Kesin patojen	Seyrek
M. bovis	Kesin patojen	Seyrek
M. bovis (BCG strain)	Bazen patojen	Seyrek
Yavaş Üreyen Tüberküloz Dışı Mikobakteriler		
M. avium complex	Genellikle patojen	Yaygın
M. kansasii	Genellikle patojen	Yaygın
M. marinum	Genellikle patojen	Yaygın değil
M. simiae	Genellikle patojen	Yaygın değil
M. szulgai	Genellikle patojen	Yaygın değil
M. genavense	Genellikle patojen	Yaygın değil
M. haemophilum	Genellikle patojen	Yaygın değil
M. malmoense	Genellikle patojen	Yaygın değil
M. ulcerans	Genellikle patojen	Yaygın değil
M. scrofulaceum	Bazen patojen	Yaygın değil
M. xenopi	Bazen patojen	Yaygın değil
Hızlı Üreyen Tüberküloz Dışı Mikobakteriler		
M. abscessus	Bazen patojen	Yaygın
M. chelonae	Bazen patojen	Yaygın
M. fortuitum	Bazen patojen	Yaygın
M. mucogenicum	Bazen patojen	Yaygın değil

marinum), yavaş üreyen skotokromojenler (örneğin, *M. gordonae*- yaygın olarak izole edilen bir non-patojen), yavaş üreyen pigmentsiz mikobakteriler (örneğin, *M. avium*, *M. intracellulare*), hızlı üreyen mikobakteriler (örneğin, *M. fortuitum*, *M. chelonae* ve *M. abscessus*). Günümüzde mikobakterilerin hızlı saptanması ve tanısı için kullanılan yöntemler bu şemanın önemini azaltmıştır. Bununla beraber, pigmentli veya hızlı üreyen bir mikobakteri hiçbir zaman *M. tuberculosis* ile karıştırılmamalıdır.

Mycobacterium tuberculosis (Kutu 28–2)

Patogenez ve İmmünite

M. tuberculosis, hayat boyu enfeksiyon oluşturabilen hücre içi bir patojendir. Bu bakterinin hücre içi yaşamının karmaşıklığı hala tam olarak anlaşılmamıştır, fakat yavaş yavaş aydınlanmaktadır. Maruz kalındığında, *M. tuberculosis* solunum hava yollarına girer ve çok küçük enfeksiyöz partiküller, alveolar makrofajlar tarafından fagosite edildikleri alveollere kadar girerler. Fagosite edilmiş çoğu bakterinin tersine, *M. tuberculosis*, **fagozomun**

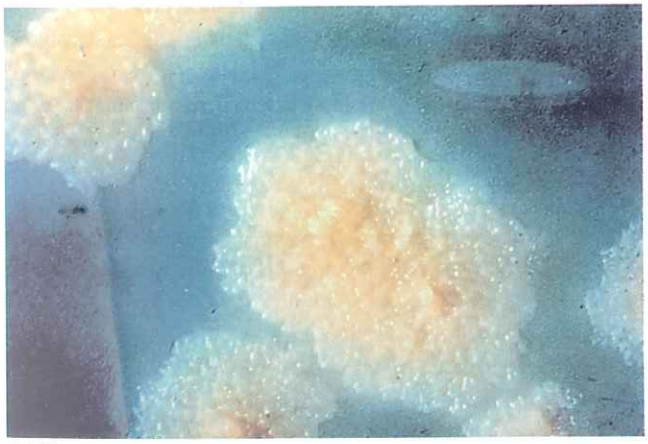


Şekil 28–1. Mikobakteriyel hücre duvar yapısı. Komponentler (A) plazma membarı, (B) peptidoglikanlar (C) arabinogalaktan, (D) mannoz kaplı lipoarabinomannan, (E) plazma ve hücre duvarı ile ilgili proteinler (E) mikolik asitler ve (G) mikolik asitler ile ilişkili glukolipid yüzey molekülleri, (P) fosfat molekülü *(Karakousis ve ark.'dan yeniden düzenleme: Cell Microbiol 6: 105-116, 2004.)*

lizozomlar ile birleşmesini önler (köprü oluşturan spesifik bir molekülün, erken endozomal otoantijen 1 [EEA1], bloke edilmesi ile). Aynı zamanda fagozom, besinlerin geçişini sağlayan ve vakuol içi replikasyonu kolaylaştıran diğer hücre içi veziküller ile de birleşir. Fagosite edilmiş bakteriler, oluşmuş oksidanları inaktive etmek suretiyle, nitrik oksit ve süperoksit anyonları arasında oluşan nitrojen ara ürünlerinin aracılık ettiği makrofajların öldürücü etkisinden kaçarlar.

M. tuberculosis ile enfeksiyona karşı bir yanıt olarak, makrofajlar interlökin 12 (**IL-12**) ve tümör nekrozis faktör alfa (**TNF-α**) salgılarlar. Bu sitokinler, enfekte makrofajların bulunduğu bölge içinde T hücrelerinin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin toplanması ile bölgesel enflamasyonu arttırırlar, T hücrelerin TH1 (**T-helper hücreler**) hücrelere dönüşümünü ve sonrasında da gama interferon salınımını (**IFN-γ**) indüklerler. IFN-γ varlığında, enfekte makrofajlar aktive olurlar ve bu da fagozom-lizozom birleşmesini ve hücre içi öldürme işlemini arttırır. İlave olarak TNF-α, artmış hücre içi öldürme işlemine neden olan nitrik oksit ve ilgili nitrojen ara ürünlerinin yapımını stimüle eder. IFN-γ ve TNF-α üretim azlığı olan veya bu sitokin reseptörlerinde bozukluk bulunan hastalar, ciddi mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı yüksek risk altındadırlar.

Makrofajlar uyarıldığı anda eğer küçük bir antijenik yük var ise, bakteriler en az doku hasarı ile yok edilir. Ancak çok fazla



Şekil 28–2. Sekiz haftalık inkübasyondan sonra Löwenstein-Jensen agarda *Mycobacterium tuberculosis* kolonileri *(Beron EJ, Peterson LR, Finegold SM: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9th ed. St Louis, Mosby, 1994'ten alınmıştır.)*

Şekil 28–3. Bir gün ışıkta kaldıktan sonra Middlebrook agar üzerinde *Mycobacterium kansasii* kolonileri.

Kutu 28–2. Özet: *Mycobacterium tuberculosis*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Zayıf gram-pozitif, kuvvetli asit-fast, aerob çomaklar.
Lipit zengin hücre duvarı organizmayı dezenfektanlara, deterjanlara, yaygın antibakteriyel antibiyotiklere ve geleneksel boyalara karşı dirençli yapmış.
Aktive olmamış alveolar makrofajlar içinde hücre içi üreyebilme yeteneği
Birincil hastalık enfeksiyona karşı gelişen konak yanıtından
Esas enfeksiyon pulmoner
Herhangi bir vücut bölgesine yayılım en sık immünokompremize hastalarda olur

Epidemiyoloji

Dünya genelinde, dünya nüfusunun üçte biri bu organizma ile enfektedir
Her yıl toplam dokuz milyon yeni vaka ve iki milyon ölüm
Hastalık Güneydoğu Asya, Afrika'da Sahra Çölü'nün Güneyi ve Doğu Avrupa'da en yaygın
Birleşik Devletler'de 2006 yılında 14000'den daha az yeni vaka
Hastalık için en fazla risk altında olanlar immünokompremize hastalar (özellikle HIV enfeksiyonlular), ilaç ve alkol alışkanlığı olanlar, evsizler ve hasta kişiler ile temasta olanlar
Sadece insanlar doğal rezervuar
İnsandan insana yayılım enfeksiyöz aeresoller ile

Tanı

Organizma ile temasın saptanmasında tüberkülin cilt testi ve IFN-γ serbestleştirme testleri duyarlı belirteçlerdir
Mikroskopi ve kültür duyarlı ve özgüldürler
Moleküler problar ile direkt saptama, asit-fast yayma pozitif örnekler dışında nispeten duyarlı değil
İdentifikasyon en yaygın olarak tür spesifik moleküler problar ile yapılır

Tedavi, Korunma ve Kontrol

İlaca dirençli türlerin gelişmesini önlemek için çoklu ilaç rejimleri ve uzun süreli tedavi gerekir
İzoniazid (INH), etambutol, pirazinamid ve rifampin 2 ay, takiben 4-6 ay INH ve rifampin veya alternatif ilaç kombinasyonları
Tüberküloz ile temasta proflaktik olarak INH 6-9 ay veya rifampin 4 ay; ilaca dirençli *M. tuberculosis* ile temastan sonra 6-12 ay etambutol veya levofloksasin kullanılır
Endemik ülkelerde bacillus Calmette – Guerin (BCG) ile immünoproflaksi
Hastalığın kontrolü aktif sürveyans, proflaktik ve tedavi edici müdahale ve dikkatli vaka takibi vasıtasıyla olur

bakteri var ise, hücresel bağışık yanıt doku nekrozu ile sonuçlanır. Bu süreçte, sitokin toksisitesi, komplemanın lokal aktivasyonu, iskemi ve makrofaj kaynaklı hidrolitik enzimlere ve reaktif oksijen ara ürünlerine maruz kalmayı içeren konağa ait birçok faktör yer alır. Doku harabiyeti ile ilgili bilinen mikobakteriyel toksin veya enzim yoktur.

Bakteriyel eliminasyonun etkinliği kısmen enfeksiyonun odağının boyutuna bağlıdır. Alveolar makrofajlar, epiteloid hücreler ve **Langhans dev hücreleri** (birleşmiş epiteloid hücreler) hücre içi mikobakteriler ile birlikte, etrafı CD4, CD8 ve NK T hücrelerinden yoğun bir duvar ile sarılmış nekrotik bir kitlenin merkezi çekirdeğini oluştururlar. Bu yapı bir **granülom**dur, bakterilerin daha fazla yayılmasını önler. Eğer granülom küçükse, hücre içi bakteriler etkili olarak öldürülür. Büyük nekrotik veya kazeöz granülomlar, bakterileri makrofajların öldürücü etkisinden etkili olarak koruyan bir fibrin kapsül ile sarılırlar. Bakteriler bu evrede dormant olarak kalırlar veya yıllar sonra ileri yaşa veya immünosupresif bir hastalığa veya tedaviye bağlı olarak reaktive olabilirler. Bu süreç, *M. tuberculosis* ile karşılaşan hastalarda yaşamın geç dönemlerine kadar hastalığın gelişememesinin nedenidir.

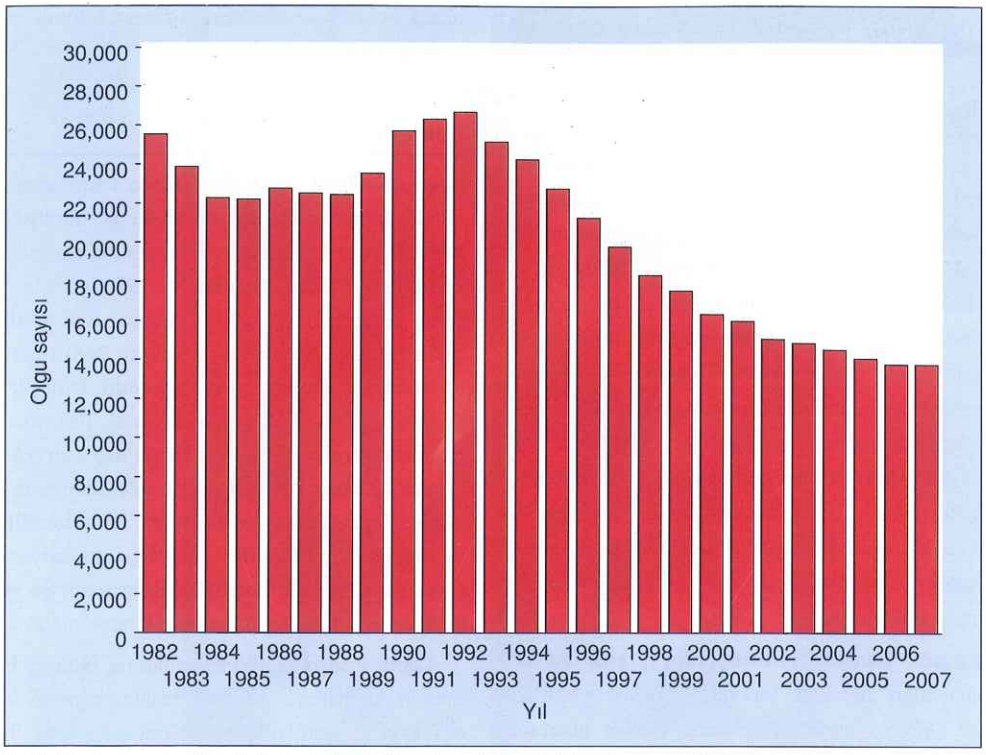
Epidemiyoloji

Tüberküloz primatlarda ve kobay gibi laboratuvar hayvanlarında tespit edilmiş olmasına rağmen, **tek doğal rezervuarı insanlardır**. Hastalık, insanlar arasında yakın temas ile enfeksiyöz aerosollerin solunması yoluyla yayılır. Büyük partiküller mukozal yüzeyler tarafından tutulur ve solunum ağacının silier hareketleri ile uzaklaştırılır. Ancak, bir ila üç kadar tüberküloz basili içeren küçük partiküller alveolar boşluklara ulaşıp enfeksiyon oluşturabilirler.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya nüfusunun üçte birinin *M. tuberculosis* ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir.Günümüzde, *M. tuberculosis* her yıl yaklaşık olarak 9 milyon yeni vakaya ve iki milyon ölüme sebep olmaktadır. Hastalık insidansının en yüksek olduğu bölgeler Güneydoğu Asya, Afrika'da Sahra Çölü'nün güneyi ve Doğu Avrupa'dır. Birleşik Devletler'de tüberküloz insidansı 1992'den beri düzenli olarak düşmektedir (Şekil 28-4). İki bin altı yılında 14000'den daha az vaka bildirilmiş olup bu enfeksiyonların yaklaşık olarak %60 kadarının kaynağı yabancı ülke doğumlulardı. *M. tuberculosis* hastalığı için yüksek risk altında olan diğer insanlar, evsizler, ilaç ve alkol alışkanlığı olanlar, mahkumlar ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan kişilerdir. Bu hastalarda hastalığı yok etmek zor olduğundan, hastalığın sağlık çalışanlarını da kapsayan diğer insanlara yayılması önemli bir halk sağlığı problemi yaratmaktadır. Bu durum özellikle ilaca dirençli *M. tuberculosis* için doğrudur, çünkü uygun olmayan tedavi alan insanlar uzun bir süre bulaştırıcı kalabilirler.

Klinik Hastalıklar (Klinik Olgu 28-1)

Tüberkülozun her organı tutabilmesine karşın, immünokompetan hastalardaki enfeksiyonlar akciğerler ile ilgilidir. Başlangıçtaki pulmoner odak tüberküloz basillerinin serbestçe çoğalabildikleri orta veya alt akciğer alanlarıdır. Hastanın hücresel immünitesi aktive olur ve hastaların çoğunda organizma ile karşılaştıktan 3-6 hafta sonra mikobakteriyel replikasyon durur. *M. tuberculosis*'e maruz kalan hastaların yaklaşık olarak %5'inde iki yıl içinde aktif hastalık gelişir ve diğer %5-10'u hayatlarının herhangi bir döneminde hastalık geçirirler.



Şekil 28–4. Amerika Birleşik Devletleri'nde *M. tuberculosis* enfeksiyonlarının insidansı, 1982-2007.

Enfeksiyonun aktif hastalığa ilerleme olasılığı, hem enfeksiyöz doz ve hem de hastanın immün yeterlilik durumunun bir fonksiyonudur. Örneğin, HIV ile enfekte olan ve CD4 T-hücre sayısı düşük olan hastaların yaklaşık olarak %10'unda temastan sonra bir yıl içinde aktif hastalık gelişirken, HIV enfeksiyonu olmayanlarda hastalık riski hayat boyunca %10'dur. HIV enfeksiyonlu hastalarda, hastalık genellikle diğer fırsatçı enfeksiyonlar başlamadan önce görülür, ekstrapulmoner bölgelere yayılma iki mislidir ve hızla ölüme doğru ilerler.

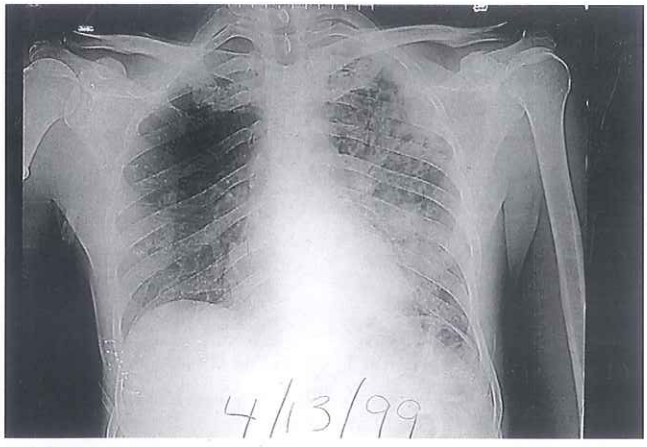
Tüberkülozun klinik belirti ve semptomları enfeksiyon bölgesini gösterir, primer hastalıkta genellikle alt solunum yolu ile sınırlı kalır. Hastalık başlangıçta sinsidir. Hastalarda tipik olarak kırıklık, kilo kaybı, öksürük ve gece terlemesi şikayetleri vardır.

Klinik Olgu 28–1. İlaca Dirençli *Mycobacterium tuberculosis*

HIV ile enfekte kişilerde aktif tüberküloz riski belirgin olarak yüksektir. Maalesef, bu populasyonda ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* türlerinin gelişmesi ile birlikte bu problem komplike olmuştur. Bu, Güney Afrika'da Ocak 2005- Mart 2006 arasında, tüberkülozun prevelansını çalışan Gandhi ve ark. (Lancet 368:1575-1580, 2006) tarafından sunulan raporda gösterilmiştir. Onlar kültür ile kanıtlanmış 475 tüberküloz hastası saptamışlar, bunların %39'unu çok ilaca dirençli türler (MDR TB) ve %6'sını da yaygın ilaca dirençli türler (XDR TB) olarak belirlemişler. XDR TB olan hastaların tümü aynı zamanda HIV ile koenfekte olup bu hastaların %98'i ölmüş. MDR TB'nin yüksek prevalansı ve XDR TB gelişmesi, tüberküloz tedavi programları için ciddi bir tehdit oluşturmakta ve hızlı tanı testlerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Balgam az veya kanlı ve pürülan olabilir. Hemoptizi ile birlikte balgam oluşumu doku yıkımı ile ilişkilidir (örneğin, **kaviter hastalık**). Klinik tanı (1) pulmoner hastalığın radyolojik bulgusu (Şekil 28-5), (2) pozitif cilt testi ve (3) mikroskopik olarak veya kültür ile mikobakterilerin laboratuvarda saptanması ile desteklenir. Pnömoni veya apse oluşumu ve kavitasyon ile birlikte aktif hastalığı olan hastalarda genellikle akciğer üst loblarının biri veya her ikisi de tutulabilir.

Çoğalmanın başlangıç fazında, basillerin hematojen yayılımının bir sonucu olarak akciğer dışı tüberküloz gelişebilir. **Dissemine (milier) tüberküloz** olan hastalarda pulmoner hastalığın hiçbir belirtisi olmayabilir.



Şekil 28–5. Akciğer tüberkülozu

Mycobacterium leprae (Kutu 28–3)

Patogenez ve İmmünite

Lepra'nın (cüzam, **Hansen hastalığı** da denir) etkeni *M. leprae*'dır. Bakteriler çok yavaş çoğaldıkları için inkübasyon süresi uzamıştır, semptomlar enfeksiyondan 20 yıl kadar uzun bir süre sonra gelişir. *M. tuberculosis* enfeksiyonlarında olduğu gibi, lepranın klinik belirtileri hastanın bakterilere karşı immün reaksiyonuna bağlıdır. Lepranın klinik görünümleri tüberküloid formdan lepramatöz forma uzanmaktadır. **Tüberküloid lepralı** hastalar (**paucibacillary, az basilli Hansen hastalığı** da denir) kuvvetli hücresel immün reaksiyona sahiptirler, dokularda çok sayıda lenfosit ve granülomlar ve nispeten az sayıda bakteri vardır (Şekil 28-6; Tablo 28-2). İmmünokompetent hastalardaki tüberküloz enfeksiyonlarında olduğu gibi, bakteriler makrofajların aktivasyonuna, fagositoza ve basillerin yok edilmesine aracılık eden sitokin üretimini indüklerler.

Ancak, **lepramatöz lepralı** (**multibacillary, çok basilli Hansen hastalığı**) olan hastalar kuvvetli antikor yanıtına sahiptirler, ama *M. leprae* antijenlerine karşı oluşan hücresel bağışık yanıtta spesifik bir defekt vardır. Bu yüzden, cilt makrofajlarında ve periferal sinirlerin Schwann hücrelerinde tipik olarak bol miktarda bakteri gözlenir. Tahmin edildiği gibi lepranın en bulaşıcı formu budur.

Kutu 28–3. Özet: *Mycobacterium leprae*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

- Zayıf gram-pozitif, kuvvetli aside dirençli çomaklar
- Lipitten zengin hücre duvarı
- Yapma besiyerlerinde kültüre edilememe
- Hastalık esas olarak enfeksiyona karşı gelişen konak yanıtından
- Lepranın formları, tüberküloid (az basilli) ve lepramatöz (çok basilli)

Epidemiyoloji

- Çoğu Hindistan, Nepal ve Brezilya'dan olmak üzere 2005'te 300000'den az yeni vaka bildirilmiş
- Birleşik Devletler'de yılda yaklaşık olarak 100 yeni vaka bildirilmiş
- Hastalığın tüberküloid formu değil, lepramatöz formu yüksek oranda bulaşıcı
- Kişiden kişiye yayılma direkt temas ile veya enfeksiyöz aerosollerin solunması ile

Tanı

- Mikroskopi lepramatöz form için duyarlı, fakat tüberküloid form için değil
- Tüberküloid leprayı teyit etmek için cilt testi gerekir
- Kültür faydalı değildir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

- Tüberküloid form rifampisin ve dapson ile altı ay tedavi edilir, lepramatöz lepranın tedavisinde klofazimin bu rejime ilave edilerek tedavi en az 12 aya uzatılır.
- Enfekte kişilerin erken tanı ve tedavisi ile hastalık kontrol edilir

Epidemiyoloji

Lepra ilk olarak M.Ö. 600 yılında tanımlanmış ve Çin, Mısır ve Hindistan antik medeniyetlerinde görülmüştür. Lepranın global **prevalansı**, etkili tedavinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte **dramatik olarak düşmüştür**. 1985 yılında 5 milyondan fazla vaka belgelenirken 20 yıl sonra 300000'den daha az vaka bildirilmiştir. Günümüzde vakaların %90'ı Brezilya, Madagaskar, Mozambik, Tanzanya ve Nepal'dedir. Birleşik Devletler'de lepra yaygın değildir, yılda yaklaşık olarak 100 vaka görülür. Vakaların çoğu Kaliforniya, Teksas ve Havai'de ve en çok da Meksika, Asya, Afrika ve Pasifik Adaları'ndan göç edenlerde görülür. Enteresan olarak, lepra Teksas ve Lousiana'da **armodillalarda** endemiktir ve bunlarda insanlardaki oldukça enfeksiyöz lepramatöz lepra formuna benzer bir hastalık gelişmektedir. Bu yüzden, armodillalar bu ülkede potansiyel bir endemik odak olarak tanımlanırlar.

Lepra insandan insana temas ile bulaşır. Enfeksiyonunun en önemli kaynağının bilinmemesine rağmen, *M. leprae*'nın hem enfeksiyöz aerosollerin solunması veya hem de solunum sekresyonları ve yara eksudaları ile cilt teması yolu ile bulaştığına inanılmaktadır. Lepramatöz lepralı hastaların burun sekresyonlarında pek çok *M. leprae* bulunur.

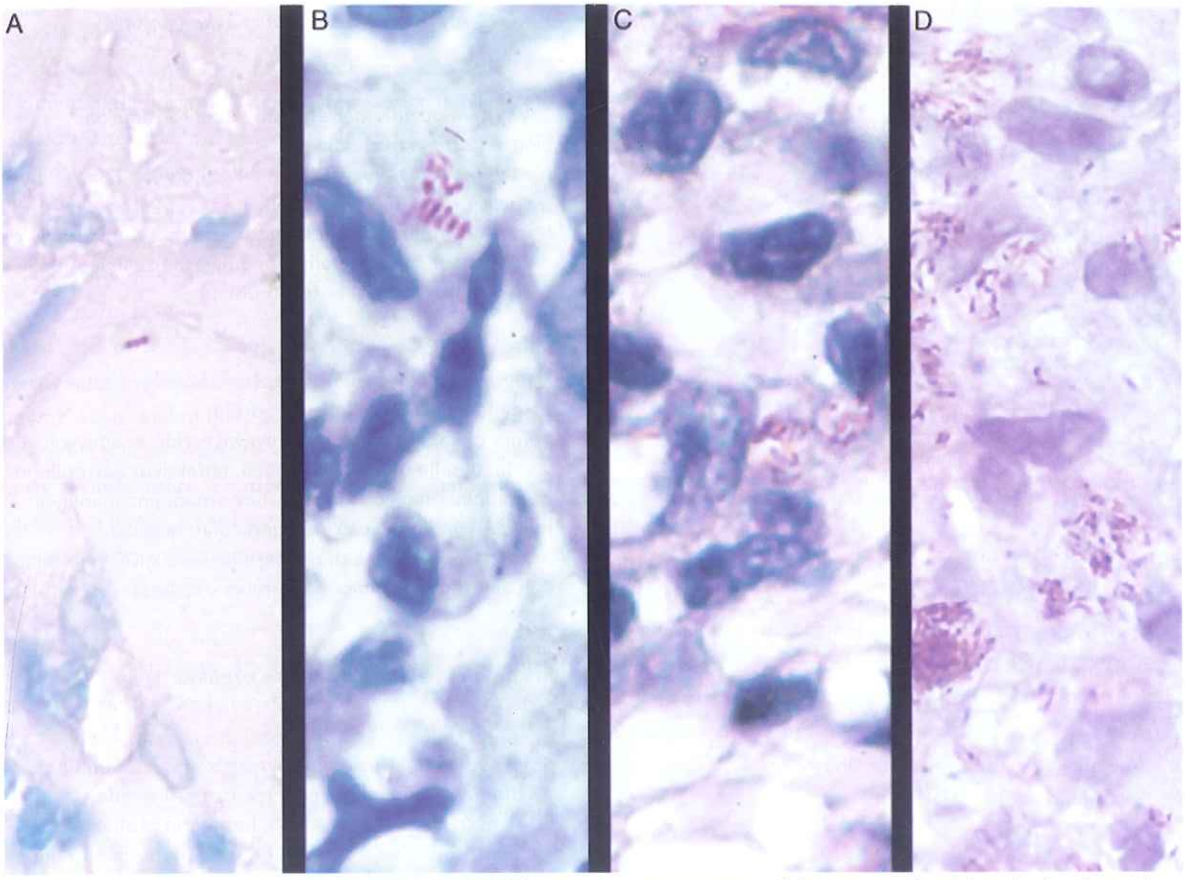
***M. leprae* hücresiz kültürlerde üreyemez.** Bu yüzden, lepranın laboratuvar konfirmasyonunun, klinik hastalık ile uyumlu histopatolojik bulgular ile ve lepromine karşı cilt test reaktivitesine veya lezyonlarda aside dirençli bakterilerin izlenmesine ihtiyaç vardır.

Klinik Hastalıklar

Lepra, cilt ve periferal sinirleri etkileyen kronik bir enfeksiyondur. Doku tutulumunun spektrumu, daha önce bahsedildiği gibi (bkz. Tablo 28-2) hastanın bağışıklık durumundan etkilenir. Tüberküloid formu (Şekil 28-7) daha hafiftir ve ciltte hipopigmente makuller ile karakterizedir. Lepramatöz formu ise (Şekil 28-8), şekilsiz cilt lezyonları, nodüller, plaklar, kalınlaşmış dermis ve burun mukozasının tutulması ile birliktedir.

Mycobacterium avium Kompleks (Kutu 28–4)

M. avium kompleks içindeki mikobakterilerin sınıflandırılması, son günlerde genomik temelli çalışmalar ile yapılmıştır. Günümüzde *M. avium* ve *M. intracellulare* olmak üzere iki tür ve dört alt tür tanımlanmıştır (Tablo 28-3). Literatürdeki yayınların çoğu, insanlarda hastalık sebebi olarak *M. avium* veya *M. avium* kompleks'den bahseder. Bununla beraber, kuşlarda hastalığa neden olan türlerin (*M. avium* subsp. *avium*), insanlarda en çok hastalık yapan türlerden (*M. avium* subsp. *hominissuis*) farklı oldukları görülmektedir. *M. avium* subsp. *silvaticum* insan



Şekil 28–6. (A) Tüberküloid lepralı, (B) sınırda tüberküloid lepralı, (C) sınırda lepramatöz lepralı ve (D) lepramatöz lepralı hastalardan alınan cilt biyopsilerinin asit - fast boyaları. Hastalığın tüberküloid formundan lepramatöz formuna doğru gittikçe bakteri sayısında ilerleyen bir artışın varlığına dikkat edin.

Tablo 28–2. Lepranın Klinik ve İmmünolojik Bulguları

Özellikler	Tüberküloid Lepra	Lepramatöz Lepra
Cilt lezyonları	Az sayıda merkezleri düz, sınırları düzensiz ve kabarık hipopigmente veya eritomatöz plaklar, tam his kaybı ile birlikte periferik sinir harabiyeti, sinirlerde büyüme görülebilir	Birçok eritomatöz makul, papul veya nodüller; yaygın doku harabiyeti (örneğin; burun kıkırdağı, kemikler, kulaklar); bölgesel his kaybı ile birlikte yaygın sinir tutulumu; sinir büyümesi yok
Histopatoloji	Merkezde epitelyal hücreler etrafında lenfosit infiltrasyonu, Langhans hücreleri, az sayıda veya hiç aside dirençli çomak gözlemi	Az sayıda lenfosit ile "köpüksü" makrofajların hakimiyeti, Langhans hücreleri yok, iç organlarda ve cilt lezyonlarında çok sayıda aside dirençli çomaklar
Enfektivite	Düşük	Yüksek
Bağışık yanıt		
Gecikmiş hipersensitivite	Lepromine karşı reaktivite	Lepromine karşı reaktivite yok
İmmünglobulin seviyeleri	Normal	Hipergamaglobulinemi
Eritema nodosum	Yok	Genellikle var

Şekil 28–7. Tüberküloid lepra. Hipopigmente anestetik makuller ile karekterize erken tüberküloid lezyonlar. *(Cohen J, Powderly WB: Infectious Diseases, 2 nd ed. St Louis, Mosby, 2004.)*

hastalığı ile ilişkisi gösterilmemiştir ve geviş getiren hayvanların kronik granülomatöz hastalığının (Johne hastalığı) etkeni olan *M. avium* subsp. *paratuberculosis*'in, insanlarda kronik granülomatöz enteritte (Crohn hastalığı) bir etken olarak rolü çok sayıda literatürde tartışılmaktadır. Bu taksonomik farklılıklar, insanlarda hastalık yapan *M. avium* kompleks türlerinin patogenez ve epidemiyolojisinin anlaşılmasında önemlidir. Ancak, bu metnin amacı için, sadece *M. avium* (*M. avium* subsp. *hominussuis*) ve *M. avium* kompleks (*M. avium* ve *M. intracellulare*) terimleri kullanılacaktır.

HIV ile enfekte kişilerde hastalık etkeni primer olarak *M. avium* iken, *M. avium* kompleks (bugün yaygın olarak kullanılan terim, MAC) içinde bulunan her iki tür de immünokompremize hastalarda hastalık yapar. HIV epidemisinden önce klinik

Şekil 28–8. Lepramatöz lepra. Herbirinde çok sayıda bakteri bulunan, değişik boyutlarda nodüller ile cildin yaygın infiltrasyonu. *(Cohen J, Powderly WB: Infectious Diseases, 2 nd ed. St Louis, Mosby, 2004.)*

Kutu 28–4. Özet: *Mycobacterium avium* Kompleks

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Zayıf gram-pozitif, kuvvetli aside dirençli çomaklar
Lipitten zengin hücre duvarı
Hastalık esas olarak enfeksiyona karşı gelişen konak yanıtından gelişir
Hastalık içeriğinde; asemptomatik kolonizasyon, kronik lokalize pulmoner hastalık, soliter nodül veya özellikle AIDS'li hastalarda yaygın hastalık bulunur

Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaygın, fakat hastalık en çok tüberkülozun daha az olduğu ülkelerde görülür
Primer olarak kontamine su veya yiyeceklerin ağız yoluyla alınması ile oluşur. Bulaşmada, enfeksiyöz aerosollerin solunmasının çok küçük bir rol oynadığına inanılıyor
Hastalık için en büyük risk altında olan hastalar, immünokompremize olanlar (özellikle AIDS'li hastalar) ve uzun süredir pulmoner hastalığı olanlar

Tanı

Mikroskopi ve kültür duyarlı ve özgüldür

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Enfeksiyonlar klaritromisin veya azitromisin, etambutol ve rifabutin ile kombine edilerek uzun süre tedavi edilir
CD4+ hücre sayısı düşük AIDS'li hastaların proflaksisinde, klaritromisin veya azitromisin veya rifabutin hastalığın insidansını fazlasıyla düşürmektedir

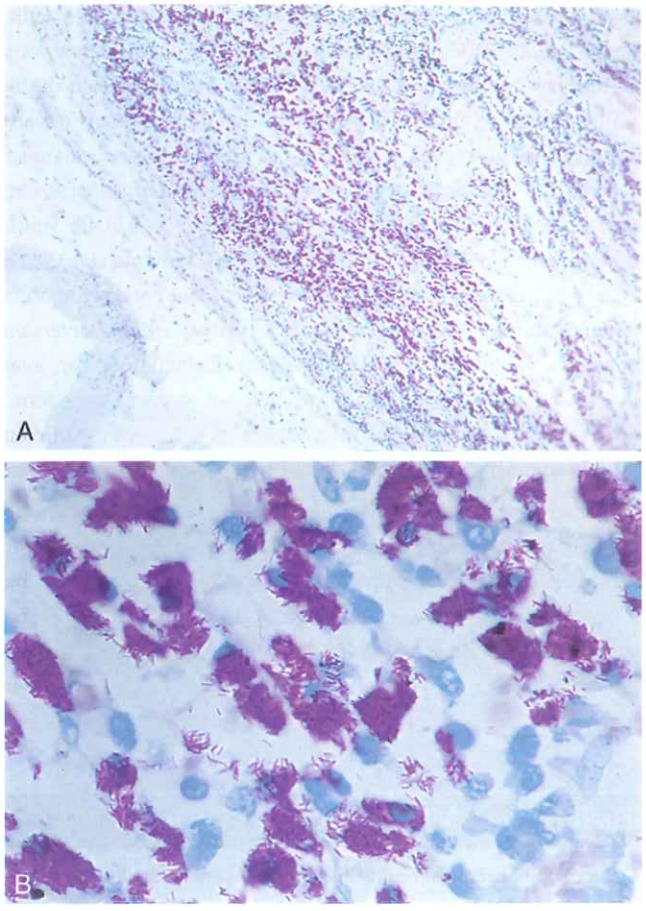
örneklerden organizmanın saptanması, tipik olarak geçici kolonizasyonu veya daha seyrek olarak da kronik pulmoner hastalığı gösterirdi. İmmünokompetent kişilerde pulmoner hastalık, üç klinik formdan biri şeklinde bulunur. Hastalık en yaygın olarak, sigara hikayesi ve **altta yatan bir pulmoner hastalığı** olan orta yaşta veya daha yaşlı erkeklerde görülmektedir.

Tablo 28–3. *Mycobacterium avium* Kompleks

Tür	Hastalık
M. avium subsp. *avium*	Kuşlarda tüberküloz
M. avium subsp. *hominissuis*	İnsanlarda ve domuzlarda hastalık; HIV enfekte kişilerde yaygın hastalık; çocuklarda servikal lenfadenit; kistik fibrozisli adolesanlarda ve altta yatan pulmoner hastalığı olan daha yaşlı yetişkinlerde kronik pulmoner hastalık
M. avium subsp. *silvaticum*	Tahtalı güvercinlerde hastalık
M. avium subsp. *paratuberculosis*	Geviş getiren hayvanlarda (Johne hastalığı) ve muhtemelen insanlarda (Crohn hastalığı) kronik granülomatöz enterik hastalık
M. intracellulare	İmmünokompetent hastalarda pulmoner hastalık

Bu hastalarda tipik olarak, göğüs radyografisinde tüberküloza benzeyen yavaş gelişen kaviter bir hastalık vardır. MAC enfeksiyonunun ikinci formu, sigara içmeyen yaşlı bayanlarda gözlenmektedir. Bu hastaların radyografisinde, lingular veya orta lopta bir yama şeklinde nodüler görünümlü infiltrasyon ve bununla birlikte bronşektazi (bronşların kronik olarak dilatasyonu) vardır. Hastalığın bu formu ağrısızdır ve önemli derecede morbidite ve mortaliteyle birlikte seyreder. Bu hastalığın primer olarak, akciğerlerinde non-spesifik inflamatuvar değişikliklere neden olan ve onları MAC ile super enfeksiyonlara karşı yatkın hale getiren, öksürük reflekslerini kronik olarak bastırmaya çalışan müşkülpesent yaşlı kadınlarda görüldüğü kabul ediliyor. Bu spesifik hastalık, Oscar Wilde'ın oyunundaki esas karakterden sonra **Lady Windermere Sendromu** olarak adlandırılmıştır. Hastalığın üçüncü formu, bir **soliter pulmoner nodül** oluşumudur. *M. avium* kompleks, soliter pulmoner nodüllere sebep olan en yaygın mikobakteri türüdür.

Hastalığın yeni bir spektrumunun **AIDS'li hastalarda** gelişmesiyle, bu hastalarda *M. avium* kompleks ile oluşan enfeksiyonlar Birleşik Devletler'de en yaygın mikobakteriyel hastalıklar haline geldi. Tüberkülozun yüksek derecede endemik olduğu Afrika ve Asya gibi kıtalarda, *M. tuberculosis* enfeksiyonları *M. avium* enfeksiyonlarından daha yaygındırlar. Diğer grup hastalarda gelişen hastalığın aksine, AIDS'li kişilerdeki MAC enfeksiyonları tipik olarak hemen hemen hiçbir organı ayırt etmeksizin yaygındırlar (Klinik Olgu 28-2). Hastalığın önemi dikkat çekicidir; bazı hastaların dokuları mikobakteriler ile tamamen doludur (Şekil 28-9) ve kanın mililitresinde yüzlerce - binlerce bakteri vardır. *M. avium* ile ilgili çok şiddetli yaygın enfeksiyonlar, özellikle immün bozukluklarının son safhasında olan hastalarda, CD4+ T lenfosit sayıları 10 hücre/mm^3 altına düştüğü zaman yaygındır. Neyse ki, daha etkili antiretroviral tedavi ve profilaktik antibiyotiklerin rutin kullanımı ile, HIV ile enfekte hastalarda *M. avium* enfeksiyonları daha az yaygın hale gelmiştir. Bazı AIDS hastalarında *M. avium* hastalığının akciğerler ile temas sonrası (örneğin, kontamine suyun enfeksiyöz aerosolleri) olmasına karşın, enfeksiyonların çoğunun bakterilerin ağız yolu ile alınmasından sonra geliştiğine inanılmaktadır. İnsandan insana bulaş gösterilmemiştir. Mikobakterilere maruz kaldıktan sonra, replikasyon lokalize lenf nodlarında başlar ve bunu sistemik yayılma takip eder. Hastalığın klinik bulguları, çoğalan bakterilerin yoğunluğu normal organ fonksiyonlarını bozana kadar gözlenmez.



Şekil 28–9. Düşük (A) ve yüksek (B) büyütme ile fotograflanmış *Mycobacterium avium* kompleks ile enfekte bir AIDS hastasından doku.

Klinik Olgu 28–2. Bir AIDS Hastasında *Mycobacterium avium* Enfeksiyonu

Woods ve Goldsmith (Chest 95:1355-1357, 1989), yaygın *M. avium* enfeksiyonundan ölen ilerlemiş bir AIDS hastasını tanımladılar. Hasta 27 yaşında bir erkek olup, ilk olarak Ekim 1985'te iki haftalık ilerleyen dispnö ve nonprodüktif bir öksürük hikayesi ile başvurmuş. Bronkoalveolar lavajda *Pneumocystis* saptanmış ve hastanın HIV enfeksiyonu olduğu serolojik olarak teyit edilmiş. Hasta trimetoprim-sulfometaksazol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve taburcu edilmiş. Hasta, persistan ateş ve dispnönün ortaya çıktığı Mayıs 1987 tarihine kadar stabil kalmış. Takip eden haftada, şiddetli substernal göğüs ağrısı ve perikardiyal bir sürtünme ortaya çıkmış. Ekokardiyografi küçük bir efüzyon göstermiş. Hasta, tıbbi önerilere karşın hastaneyi terk etmiş ancak bir hafta sonra persistan bir öksürük, ateş ve göğüste ve sol kolda ağrı ile geri dönmüş. Tanı amaçlı bir perikardiyosentez yapılarak 220ml sıvı aspire edilmiş. Tüberküloz perikarditden şüphe edilmiş ve uygun antimikobakteriyel tedaviye başlanmış. Ancak, takip eden üç hafta boyunca hastada ilerleyen bir kalp yetmezliği gelişmiş ve ölmüş. Hem perikardiyal sıvı ve hem de perikard, dalak, karaciğer, adrenal bezler, böbrekler, ince barsaklar, lenf nodları ve hipofiz bezi otopsi kültürlerinde *M. avium* saptanmış. *M. avium* perikarditinin nadir olmasına karşın, azitromisin proflaksisinin geniş çapta kullanılmasından önce, ilerlemiş AIDS hastalarında mikobakteriler ileri derecede yaygındı.

Diğer Yavaş Üreyen Mikobakteriler

Diğer birçok yavaş üreyen mikobakteriler insanlarda hastalığa sebep olabilirler ve daha iyi tanı yöntemleri geliştikçe yeni türler rapor edilmeye devam etmektedir. Bu mikobakterilerin sebep

olduğu hastalıkların spektrumu da genişlemeye devam etmektedir, çünkü, büyük ölçüde, AIDS, maliniteler ve organ transplantasyonu ile birlikte immünsupresif ilaçların kullanılması, nispeten düşük virülans potansiyeline sahip organizmalara karşı oldukça duyarlı bir hasta popülasyonu yarattı. Bazı mikobakteriler pulmoner tüberküloza benzer hastalık yaparlar (örneğin, *Mycobacterium bovis*, *M. kansasii*), diğer türler sıklıkla lenf dokusu ile sınırlı enfeksiyonlara neden olurlar (*Mycobacterium scrofulaceum*) ve en iyi soğuk ısılarda üreyen diğerleri ise en çok cilt enfeksiyonlarına neden olurlar (*Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium haemophilum*). Bununla beraber, aynı türlerin yanı sıra nispeten nadir görülen mikobakteriler ile (örn., *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium simiae*) enfekte olan AIDS'li hastalarda yaygın hastalık görülebilir.

Bu mikobakterilerin çoğu sudan ve topraktan ve ara sıra da enfekte hayvanlardan izole edilirler (örn., *M. bovis* sığır tüberkülozuna neden olur). Sıklıkla klinik örneklerden bu mikroorganizmaların izolasyonu, hastanın aldığı bu organizmaların basitçe geçici kolonizasyonunu gösterir. *M. tuberculosis* ile yakın ilişkili diğer mikobakteriler ve *M. bovis* hariç, bu mikobakteriler insandan insana geçmez.

Hızlı Üreyen Mikobakteriler

Daha önce bahsedildiği gibi tüberküloz dışı mikobakteriler, yavaş üreyen türler ve hızlı üreyen türler (7 günden önce üreme) olmak üzere alt gruplara ayrılabilir. Bu ayrım önemlidir, çünkü hızlı üreyen türlerin virülans potansiyeli nispeten düşüktür, geleneksel mikobakteriyel boyalar ile düzensiz boyanırlar ve klasik antibakteriyel antibiyotiklere karşı diğer mikobakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaçlardan daha duyarlıdırlar. Hastalık ile ilişkili en yaygın olan türler *M. fortuitum*, *M. chelonae* ve *M. abscessus*'tur.

Hızlı üreyen mikobakteriler nadir olarak yaygın enfeksiyonlara neden olurlar. Daha çok, bakterilerin derin subkutan dokulara **travma veya iatrojenik enfeksiyonlar** ile (örn., intravenöz kateter ile ilişkili enfeksiyonlar, kontamine yara sargıları, bir kalp kapağı gibi protezler, periton diyalizi veya bronkoskopi) geçmesi sonucu oluşan hastalıklar ile en fazla ilişkilendirilirler. Bu organizmaların sebep olduğu enfeksiyonların insidansı, yatan hastalara daha invaziv girişimlerin uygulanması ve immünokompremize hastaların yaşam beklentilerinin gelişmiş tıbbi bakım ile uzaması nedeniyle maalesef artmaktadır. İmmünokompetan hastalardaki fırsatçı enfeksiyonlar olağan hale gelmektedir (Klinik Olgu 28-3).

Laboratuvar Tanı

Mikobakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tanısında kullanılan değişik laboratuvar testleri Kutu 28-5'te listelenmiştir.

Klinik Olgu 28–3. Manikür-Pedikür Salonları ile İlgili Mikobakteriyel Enfeksiyonlar

Eylül 2000'de (N Engl J Med 346:1366-1371, 2002) bir doktor, Kaliforniya Sağlık Departmanı'na alt ekstremitelerinde fronkül gelişen dört bayan hastayı bildirdi. Her hastada küçük eritamatöz papül şeklinde başlayan, birkaç hafta içinde büyük, yumuşak, fluktasyon veren, menekşe renginde bir çıban mevcut. Lezyonların bakteriyel kültürleri negatifti ve hastalara uygulanan antibakteriyel tedavi başarılı olmadı. Bütün hastalar, fronkül gelişmeden önce aynı pedikür salonuna gitmişler. Pedikür salonunun incelenmesinin sonucunda, fronkül gelişen toplam 110 hasta tespit edildi. Otuz iki hastanın lezyonlarından ve hastaların pedikür öncesi kullandıkları ayak yıkama küvetlerinden *Mycobacterium fortuitum* üretildi. Bacakların tıraş edilmesinin hastalık için bir risk faktörü olduğu belirlendi. Suların hızlı üreyen mikobakteriler ile kontamine olması ile ilgili riskleri, tipik olarak bir iki gün inkübasyon gerektiren rutin bakteriyel kültürler ile bu enfeksiyonların doğrulanmasının zorluğunu ve etkili antibiyotik tedavisinin gerekliliğini gösteren benzer salgınlar literatürde bildirilmiştir.

İmmünodiyagnoz

Hastanın *M. tuberculosis* ile karşılaşmasının yanıtını belirleyen geleneksel test, **tüberkülin cilt testi**dir. Mikobakteriyel antijenlerin intradermal bir enjeksiyonuna karşı gelişen reaktivite enfekte ve enfekte olmayan kişileri ayırt edebilir. Pozitif bir PPD reaksiyonu genellikle *M. tuberculosis*'e maruz kaldıktan 3-4 hafta sonra gelişir. Hastaların çoğunda mikobakteriyel enfeksiyonun tek kanıtı pozitif bir cilt testi reaksiyonu ve akciğerlerde ve diğer

Kutu 28–5. Mikobakteriyel Hastalıkların Laboratuvar Tanısı

İmmünodiyagnoz
Tüberkülin cilt testi
IFN-γ serbestleştirme testleri
Mikroskopi
Ziehl-Neelsen (sıcak asit-fast) boyama
Kinyoun (soğuk asit-fast) boyama
Truant floroknom asit-fast boyama
Nükleik-Asit Temelli Testler
Nükleik asit amplifikasyon (NAA) testleri
Kültür
Agar veya yumurta bazlı besiyerleri
Sıvı besiyerleri
İdentifikasyon
Morfolojik özellikler
Biyokimyasal özellikler
Hücre duvarı lipidlerinin analizi
Nükleik asit probları
Nükleik asit dizi analizi

organlarda granülomların kalsifikasyonunun radyografik olarak gösterilmesidir.

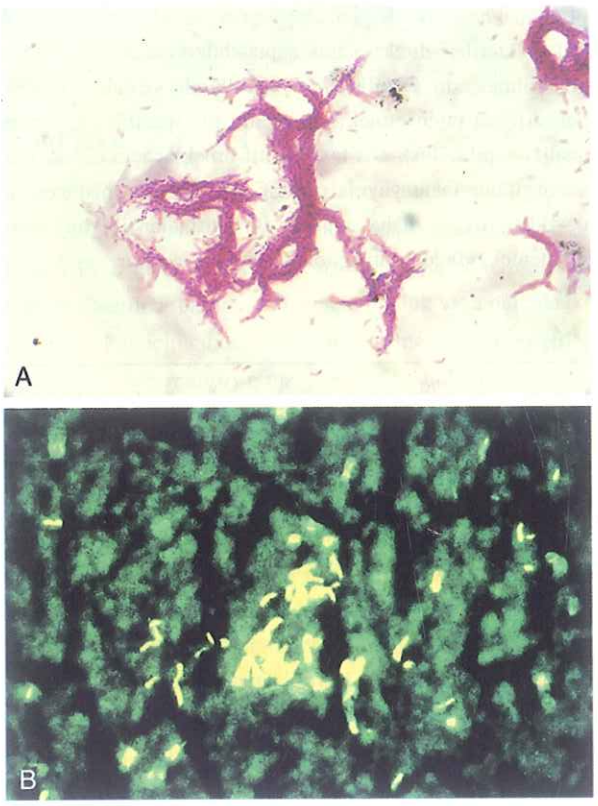
Antijen hazırlama yöntemleri, testler ilk olarak geliştirildiğinden itibaren birçok kez değiştirilmiştir. Günümüzde önerilen tüberkülin antijeni mikobakteriyel hücre duvarından elde edilen **saflaştırılmış protein türevidir (PPD)**. Bu testte, belirli bir miktar antijen (5 tüberkülin ünitesi PPD) hastanın cildinin intradermal tabakasına inoküle edilir. Cilt testi reaktivitesi (endurasyon alanının çapı şeklinde tarif edilir) 48 saat sonra ölçülür. *M. tuberculosis* ile enfekte hastalar eğer anerjik iseler (antijenlere karşı non-reaktif; özellikle HIV ile enfekte hastalarda geçerli) tuberkülin cilt testine bir yanıt göstermeyebilirler; bu yüzden tüberkülin testleri ile birlikte kontrol antijenleri her zaman kullanılmalıdır. İlave olarak, attenue *M. bovis* (bacille Calmettte-Guérin [BCG]) ile aşılamanın geniş çapta (bu bölümde daha sonra immünoproflaksi başlığı altında tartışılacak) olduğu ülkelerdeki kişilerde pozitif cilt testi reaksiyonu olur.

Son yıllarda, PPD cilt testine bir alternatif olarak daha duyarlı, daha spesifik **in vitro IFN-γ serbestleştirme testleri** tanıtılmıştır. Testler, *M. tuberculosis* antijenleri tarafından uyarılan duyarlı T hücreleri tarafından üretilen IFN-γ'yı ölçen "immünoassay"leri kullanırlar. Eğer bir kişi önceden *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş ise, tam kanda bulunan spesifik *M. tuberculosis* antijenlerine karşı duyarlı olan T hücreleri ile karşılaştığında IFN-γ salınımı ile sonuçlanır. Uyarı antijeni olarak PPD'nin kullanıldığı ilk testler, daha spesifik antijenlerin (örn., "early secreted antigenic target 6", erken salınan antijenik hedefler **6 [ESAT-6]**, "culture filtrate protein 10", kültür filtrat proteini **[CFP-10]**) kullanıldığı ikinci jenerasyon testleri ile yer değiştirmiştir. Testler duyarlı ve yüksek oranda spesifik olmalarına rağmen, teknik olarak karmaşık olmaları günümüzde kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ancak, potansiyel gösteren bu testlerin ileride modifikasyonları ve IFN-γ serbestleştirme testleri, muhtemelen PPD cilt testine alternatif olarak umut vaat etmektedirler.

İnaktive edilmiş *M. leprae*'dan hazırlanan **lepromin**'e karşı oluşan reaktivite, tüberküloid lepranın klinik tanısını desteklemek için değerlidir. Antijenin intradermal enjeksiyonundan 3-4 gün sonra papüler endurasyon gelişir. Bu test lepramatöz lepralı hastaları ayırt etmek için faydalı değildir, çünkü bu hastalar antijene karşı anerjiktirler.

Mikroskopi

Mikobakteriyel hastalığı teyit etmede en hızlı yol, klinik örneklerde asit-fast bakterilerin mikroskopik olarak saptanmasıdır. Klinik örnekler karbolfuksin (**Ziehl-Neelsen** veya **Kinyoun** yöntemleri) veya floresan auromin-rodamin (Truant **florokrom** yöntemi) boyaları ile boyanırlar, bir asit-alkol solüsyonu ile renksizleştirilirler ve daha sonra zıt boya ile boyanırlar. Örnekler ışık mikroskobu ile veya floresan boyalar kullanılmış ise bir floresan mikroskop ile değerlendirilirler (Şekil 28-10). Truant florokrom yöntemi en duyarlı yöntemdir, çünkü örnekler floresan



Şekil 28–10. *Mycobacterium tuberculosis*'in asit-fast boyaları. A, Kinyoun yöntemi kullanılarak karbolfuksin ile boyanması. B, Truant florokrom yöntemi kullanılarak auromin ve rodamin floresan boyaları ile boyanması.

veren alanlar için düşük büyütmede hızla taranabilirler, sonra asit-fast bakterilerin varlığı yüksek büyütme ile teyit edilebilir.

Kültür pozitif örneklerin yaklaşık olarak yarısında asit-fast bakteriler mikroskopi ilé saptanırlar. Bu testlerin duyarlılığı; (1) solunum örnekleri (özellikle radyografik kavitasyon kanıtı olan hastalardan) ve (2) kültürde çok sayıda mikobakteri üreyen örnekler için yüksektir. Bu yüzden, pozitif bir asit-fast boya reaksiyonu daha yüksek enfektiviteyi gösterir. Dikkatli bir şekilde uygulandığında, testin özgüllüğü %95'in üzerindedir.

Nükleik-Asit Temelli Testler

Mikobakteriyel hastalığın varlığı ile ilgili olarak mikroskopi faydalı bilgi sağlamasına karşın, farklı mikobakteri türlerini tanımlayamaz. Bu yüzden, klinik örneklerde mevcut spesifik mikobakteriyel nükleik asit dizilerini saptayan teknikler geliştirildi. Sadece birkaç bakteri mevcut olabileceği için, ticari firmalar değişik nükleik asit amplifikasyon teknikleri geliştirdiler (örn., polimeraz zincir reaksiyonu). Bugün kullanılan ticari testler *M. tuberculosis* için spesifiktirler ancak nispeten duyarlı değildirler. İlave olarak, bu testler tüberküloz dışı mikobakterileri tanımlamak için kullanılamazlar. Son zamanlarda, bir sekretuvar

proteini kodlayan bir gen, ***SecA* geni**, klinik örneklerdeki bütün mikobakterileri direkt olarak saptamada faydalı bir hedef olarak gösterilmektedir. Gen PCR ile çoğaltılabilir ve daha sonra izolatın benzerliğini tayin etmek için, genin tür spesifik parçasının dizi analizi yapılır. Test, asit-fast pozitif örnekler için oldukça duyarlı ve özgüldür fakat yayma negatif örnekler için nispeten duyarlı değildir. Ancak, daha sonraki iyileştirmeler ile bu yöntemler muhtemelen faydalı diyagnostik araçlar olacaktır.

Kültür

Pulmoner hastalık yapan mikobakteriler, özellikle kavitesi olan hastalarda, solunum sekresyonlarında bol miktarda bulunurlar (örn., 10^8 basil/ml veya daha fazla). Organizmaların saptanması, esas itibarıyla, hastaların takip eden üç gün üst üste sabah erken alınan solunum örneklerinde gerçekleştirilir. Ancak, dissemine hastalığı olan hastalarda diğer bölgelerden (örn., genitoüriner yol, dokular, beyin omurilik sıvısı) NTM türlerini ve *M. tuberculosis*'i izole etmek daha zordur. Bunun gibi vakalarda, kültür için ilave örnekler toplanmalı ve büyük hacimde sıvı veya doku işleme alınmalıdır.

Mikobakterilerin in vitro üremesi, izolatların çoğunun yavaş üremesi gerçeği yüzünden komplikedir ve insanlarda normalde kolonize olan hızlı üreyen bakteriler nedeniyle dikkati çekmeyebilir. Bu yüzden, balgam gibi örnekler sonuçları karıştırabilecek bakterileri ortadan kaldırmak için, başlangıçta **dekontamine eden bir ayıraç** ile (örn., %2'lik sodyum hidroksit) muamele edilirler. Mikobakteriler, hızlı üreyen bakterileri öldüren ve mikobakterilerin selektif olarak izolasyonuna olanak sağlayan kısa süreli alkaliler ile muameleyi tolere edebilirler. Örneklerin uzun süreli dekontaminasyonu mikobakterileri öldürür, bu yüzden steril örneklerle çalışırken veya çok az mikobakteri bekleniyor ise işlem uygulanmaz.

Eskiden örnekler yumurta bazlı (örn., **Löwenstein-Jensen**) ve agar bazlı (örn., **Middlebrook**) besiyerlerine inoküle edildiği zaman, *M. tuberculosis*, *M. avium* kompleks ve diğer önemli yavaş üreyen mikobakterilerin saptanması genellikle uzun zaman alırdı. Ancak bu süre, mikobakterilerin çoğunun hızlı üremesini destekleyen, özel formülasyona sahip **sıvı besiyerlerinin** kullanılması ile kısaltıldı. Böylece, mikobakterilerin üremesi için gereken ortalama süre 3-4 haftadan 10-14 güne düşürüldü.

M. tuberculosis'in sıvı besiyerlerinde çabuk üreme yeteneği, hızlı duyarlılık testlerinin uygulanmasında kullanılmaktadır. **MODS (microscopic observation drug susceptibility assay)** tekniğinde, Middlebrook sıvı besiyeri ve dekontamine balgam ile inoküle edilmiş 24 kuyucuklu plakları incelemek için invert ışık mikroskobu kullanılmaktadır. Bir haftalık inkübasyondan sonra, *M. tuberculosis* üremesi sıvı besiyerinde genellikle düğümler veya kordonlar şeklinde saptanır. Antimikobakteriyel ilaçların sıvı besiyerine eklenmesi ile, klinik örneklerden hızlı ve direkt duyarlılık testinin yapılabilmesi mümkündür. Bu teknik, *M. tuberculosis*'in ilaca dirençli türlerinin yaygın olduğu gelişmekte olan ülke laboratuvarlarında geniş çapta kullanılmaktadır.

Bazı mikobakteri türleri (örn., *M. marinum*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*), çoğu kültürde kullanılandan daha düşük bir **inkübasyon ısısına** ihtiyaç duyarlar (37°C'ye karşılık 30°C). İlave olarak, *M. haemophilum*, üreme için besiyerinin hemin veya ferik amonyum sitrat ile desteklenmesine gereksinir. Çünkü bu organizmalar ile oluşan enfeksiyonlar karakteristik olarak cildi tutarlar, bütün laboratuvarlar yüzeysel örnekleri (örn., cilt biyopsi ve lezyonları) en az bir tanesi hemin içeren besiyerlerinde olmak üzere, hem 30°C ve hem de 37°C'de inkübe etmelidirler.

İdentifikasyon

En yaygın olan mikobakteri türlerinin ilk identifikasyonunda, büyüme özellikleri ve koloni morfolojileri kullanılabilir. Mikobakterilerin kesin olarak tanımlanması değişik teknikler kullanılarak yapılabilir. Mikobakterilerin tanımlanmasında biyokimyasal testler standart yöntemlerdir, ancak sonuçların elde edilmesi için en az üç hafta veya daha uzun süre gerektiğinden laboratuvarların çoğu bu testlere yönelmezler. Mikobakteri türleri, karakteristik hücre duvarı lipidlerinin kromatografik olarak analizi ile de tanımlanabilirler. Ancak, **tür spesifik moleküler problar**, yaygın olarak izole edilen mikobakterilerin (örn., *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*) tanımlanmasında en faydalı araçlardır. İn vitro kültürden sonra çok sayıda organizma bulunacağından, hedef genomik dizinin çoğaltılmasına gerek yoktur. Günümüzde kullanılan ticari olarak hazırlanmış prob identifikasyon sistemleri hızlı (test süresi iki saat), duyarlı ve özgüldürler. Probları olmayan mikobakteri türleri tür spesifik gen dizinlerinin (16SrRNA veya *SecA* geninin çok değişken bölgeleri) çoğaltılması ile tanımlanabilir, takibinde tür ayrımı için dizi analizi yapılır. Bu yöntem hızlı (1-2 gün) olup, spesifik probların varlığından etkilenmez ve muhtemelen alternatif identifikasyon yöntemlerinin yerini alacaktır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi

Mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi ve proflaksisi, diğer bakteriyel enfeksiyonların çoğundan farklı olup karmaşık ve tartışmaya açıktır. Yavaş üreyen mikobakteriler, diğer bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklerin çoğuna dirençlidirler. Genel olarak, hastalar uzun bir süre (örn., en az 6-9 ay) çoklu antibiyotik kullanmalıdır, aksi taktirde antibiyotik dirençli türler gelişecektir., **Çok ilaca dirençli *M. tuberculosis*'in (multiple-resistant *M. tuberculosis* MDR-TB, ÇİD-TB**; izoniazid ve rifampine dirençli) ilk salgını, 1990 yılında New York City ve Miami'de AIDS'li hastalarda ve evsiz kişilerde gözlendi.

Birleşik Devletler'de bu türlerin nispeten yaygın olmamasına karşın, gelişmekte olan ülkelerdeki prevelansı dramatik bir şekilde artmaktadır. İlave olarak, **yaygın ilaca dirençli (YİD,** extensively drug resistant, **XDR) TB** olarak adlandırılan *M. tuberculosis*'in yeni dirençli türleri dünyanın birçok bölgesinde ortaya çıkmıştır. Bu türler, aynı zamanda kinolonlara ve second-line ilaçlardan (örn., kanamisin, amikasin, kapreomisin) en az birine dirençli MDR-TB olarak tanımlanırlar ve potansiyel olarak tedavi edilemezler.

İlaca dirençli ve ilaca duyarlı tüberküloz için geliştirilen tedavi rejimlerinin sayısı, burada kapsamlı olarak tekrarlanamayacak kadar karmaşıktır (kaynak CDC web sitesi, http://www.cdc.gov./tb). Tedavi rejimlerinin çoğu iki aylık süre ile izoniazid (INH), etambutol, pirazinamid ve rifampin ile başlar, devamında 4-6 ay kadar INH ve rifampin veya alternatif ilaç kombinasyonları takip eder. Bu tedavi şemasındaki değişiklikler, izolatın ve hasta popülasyonunun ilaç duyarlılığına göre belirlenir.

Son on yılda, lepranın tedavisi hastalığın genel insidansını başarılı bir şekilde azalttı. DSÖ tarafından geliştirilen tedavi rejimleri (http://WHO.int/lep) tüberküloid (az basilli) formlu ve lepramatöz (çok basilli) formlu hastalar arasında farklıdır. Az basilli form, rifampisin ve dapson ile en az 6 ay tedavi edilmeli, çok basilli formda ise rejime klofazimin eklenmeli ve tedavi 12 aya uzatılmalıdır. Bazı araştırmacıların, hastaların en iyi sağaltımı için daha uzun süreli tedavinin gerekli olduğuna inandıkları kaydedilmiştir. Her iki form için de tekli ilaç rejimi kullanılmamalıdır.

M. avium kompleks ve diğer birçok yavaş üreyen mikobakteriler sık kullanılan antimikobakteriyel ajanlara dirençlidirler. MAC enfeksiyonları için günümüzde önerilen bir rejim, klaritromisin veya azitromisinin, etambutol ve rifampin ile kombinasyonudur. Amerikan Göğüs Cemiyeti (American Thoracic Society) *M. kansasii* enfeksiyonlarının INH, rifampin ve etambutol ile tedavi edilmesini önermektedir. Tedavinin süresi ve bu türler için ve diğer yavaş üreyen mikobakteriler için nihai ilaç seçimi (1) tedaviye yanıt ve (2) bu ilaçlar ve hastanın aldığı diğer ilaçlar arasında etkileşimler (örn., bu ilaçlar ile HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri arasındaki toksik ve farmokokinetik etkileşimler) tarafından belirlenir. NTM enfeksiyonlarının tedavisinde ilave bilgi için, Griffith ve arkadaşlarının kaynakçada kaynak gösterilen yayınına başvurulabilir.

Yavaş üreyen mikobakterilerin tersine, hızlı üreyen türler en sık kullanılan antimikobakteriyel ajanlara dirençlidirler, ancak klaritromisin, imipenem, amikasin, sefoksitin ve sulfonamidler gibi antibiyotiklere karşı ise duyarlıdırlar. Bu ajanların spesifik aktiviteleri in vitro testler ile belirlenmelidir. Bu mikobakteriler ile oluşan enfeksiyonlar genellikle cildi tuttukları veya prostetik aletler ile ilişkili oldukları için, cerrahi debritman veya protezlerin kaldırılması da gerekli olabilir.

Kemoproflaksi

Amerikan Göğüs Cemiyeti ve Hastalıkları Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), *M. tuberculosis*'e maruz kalan hastalarda (HIV pozitif ve HIV negatif) kullanılmak üzere birkaç tedavi rejimini test etmiştir. Önerilen rejimler, 6-9 ay için günlük veya haftada iki kez INH veya 4 ay için günlük rifampin verilmesini içermektedir. İlaca dirençli *M. tuberculosis*'e maruz kalan hastaların, proflaktik olarak 6-12 ay süre ile pirazinamid ve etambutol veya levofloksasin'den birini alması gerekir. *M. avium* kompleks intracellulare enfeksiyonları AIDS'li hastalarda yaygın olduğu için, CD4+ T hücre sayısı 50 hücre/μL'nin altında olan hastalara kemoproflaksi önerilmektedir. Klaritromisin veya azitromisin proflaksisi önerilmektedir. Bu ilaçların rifabutin ile kombinasyonu kullanılmaktadır, fakat onlar genellikle daha toksik olup tek ilaç tedavisinden daha etkili değildirler. Diğer mikobakteriyel enfeksiyonlu hastalarda kemoproflaksi gerekli değildir.

İmmünoproflaksi

Attenue *M. bovis* BCG ile aşılama, tüberkülozun endemik olduğu ve önemli bir morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulama, eğer halka genç yaşta uygulanırsa (yetişkinlerde daha az etkili) tüberkülozun insidansında belirli bir azalmaya sebep olabilir. Maalesef, BCG immünizasyonu immünokompremize hastalara yapılamıyor (örn., HIV enfeksiyonu olanlara). Bu yüzden, HIV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde (örn., Afrika) veya ilaca dirençli tüberkülozun yayılmasının kontrolünde aşının faydalı olması olasılık dışıdır. BCG immünizasyonu ile ilgili ek bir problem de, bütün hastalarda pozitif cilt testi reaksiyonu gelişmesi ve çok uzun bir süre kalabilmesidir. Ancak, cilt testi reaktivitesi çoğunlukla düşüktür, bu yüzden kuvvetli reaktif cilt testi (örn., >20mm endurasyon) genellikle belirgindir. IFN-γ serbestleştirme testleri BCG immünizasyonundan etkilenmezler, bu yüzden bu popülasyonun taranmasında kullanılabilirler. BCG immünizasyonu, tüberküloz insidansının düşük olduğu Birleşik Devletler ve diğer ülkelerde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Kontrol

Dünya nüfusunun üçte biri *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu için, hastalığın eliminasyonu büyük ölçüde olanaksızdır. Hastalık ancak, aktif sürveyans, proflaktik ve tedavi edici müdahale ve dikkatli vaka takibinin bir kombinasyonu ile kontrol edilebilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

İntravenöz ilaç kullanım hikayesi olan 35 yaşında bir adam, lokal sağlık kliniğine kuru persistan öksürük, ateş, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleri ile başvuruyor. Önceki 4 hafta boyunca 15 pound kilo kaybı ve titreme ve terlemeleri olmuş. Göğüs radyografisinde akciğer alanları boyunca yama şeklinde infiltrasyonlar gözlenmiş. Hastanın non-produktif bir öksürüğü olduğu için, indüklenmiş balgam alınıp bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel yönden ve *Pneumocystis* organizmalarının araştırılması için laboratuvara teslim edilmiş. HIV enfeksiyonu için kan kültürleri ve serolojik testler yapılmış. Hasta HIV pozitif bulunmuş. Kültür sonuçları iki günlük inkübasyon sonunda negatifmiş, ancak ilave bir haftalık inkübasyon sonunda *M. tuberculosis* yönünden kültür pozitif olmuş.

1. Mikobakterilerin hücre duvarına özgün olan nedir ve hangi biyolojik etkiler hücre duvar yapısına bağlanır?
2. Neden *M. tuberculosis* HIV enfeksiyonlu hastalarda HIV enfeksiyonu olmayan hastalardan daha virülandır?
3. *M. tuberculosis* için pozitif bir cilt test (PPD) sonuncunun açıklaması nedir?
4. *M. leprae* enfeksiyonlarının iki klinik görünümleri nelerdir? Bu iki görünümü tanısal testler nasıl ayırt eder?
5. Mikobakteriyel enfeksiyonlar neden çoklu ilaçlar ile altı ay veya daha uzun süre tedavi edilmelidirler?

Kaynakça

Appelberg R: Pathogenesis of *Mycobacterium avium* infection. Immunol Res 35:179-190, 2006.

Bottasso O, et al: The immunoendocrine component in the pathogenesis of tuberculosis. Scan J Immunol 66:166-175, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002 recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 51 (No. RR-8):1-53, 2002.

De Groote M, Huitt G: Infections due to rapidly growing mycobacteria. Clin Infect Dis 42:1756-1763, 2006.

Drobniewski F, et al: Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Microbiol Infect 13:1144-1156, 2007.

Flynn JL, Chan J: Immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis*: Living with the enemy. Curr Opin Immunol 15:450-455, 2003.

Griffith D, et al: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416, 2007.

Jacobson K, et al: *Mycobacterium kansasii* infections in patients with cancer. Clin Infect Dis 30:965-969, 2000.

Karakousis PC, Bishai WR, Dorman SE. Microreview: *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope lipids and the host immune response. Cell Microbiol 6:105-116, 2004.

Shah MK, et al: *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 33:330-337, 2001.

Smith I: *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. Clin Microbiol Rev 16:463-496, 2003.

Turenne C, et al: *Mycobacterium avium* in the postgenomic era. Clin Microbiol Rev 20:205-229, 2007.

Ulrichs T, Kaufmann S: New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. J Pathol 208:261-269, 2006.

Wells C, et al: HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis-the perfect storm. J Infect Dis 196:S86-S107, 2007.

Yew W, Leung C: Update in tuberculosis 2006. Am J Respir Crit Care Med 175:541-546, 2007.

29

Neisseria ve İlgili Bakteriler

Çeviren: Devran Gerçeker

Tıbbi önemi olan Neisseriaceae ailesi içindeki üç cins bakteri ***Neisseria, Eikenella*** ve ***Kingella'***dır (Kutu 29-1). Ailede yer alan diğer cinsler insanlarda nadiren hastalık yaptığından bu bölümde tartışılmayacaktır. İnsanlarda bulunan *Neisseria* cinsi, mutlak insan patojen olan iki türü ***Neisseria gonorrhoeae*** ve ***Neisseria meningitidis*** ile birlikte 10 türden oluşur. Kalan türler yaygın olarak nazofarinks ve orofarinksin mukozal yüzeylerinde bulunurlar ve bazen anogenital mukoza zarlarında yerleşirler. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'in neden olduğu hastalıklar çok iyi bilinmesine rağmen diğer *Neisseria* türlerinin hastalık oluşturma gücü sınırlıdır ve genellikle sadece bağışıklığı zayıflamış kişilerde hastalık meydana getirirler. ***Eikenella corrodens*** ve ***Kingella kingea*** insan orofarinksinde kolonize olan fırsatçı patojenlerdir.

Neisseria gonorrhoeae ve *Neisseria meningitidis* (Kutu 29-2 ve 29-3)

Neisseria gonorrhoeae enfeksiyonu asırlardır bilinmektedir ama etkin antibiyotik tedavisine rağmen gonore Amerika Birleşik Devletleri'nde hala cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalıklardan biridir. *Neisseria gonorrhoeae* her zaman patojen olarak kabul edilir. *Neisseria meningitidis* ise çelişkilidir. Bu bakteri sağlıklı insanların nazofarinksinde sıklıkla koloni oluşturur. Bununla birlikte erişkinlerde toplumdan kazanılan menenjitlerin en sık görülen ikincil nedenidir, hızlı ve şiddetli fatal sepsise ve zeminde akciğer hastalığı olan hastalarda bronkopnömoni'ye yol açabilir. Hastalığın sağlıklı durumdan hayatı tehdit eden bir forma hızla ilerlemesi toplumda hemen, hemen diğer hiçbir patojenin etkisine benzemeyen endişe ve paniğe yol açar.

Fizyoloji ve Yapı

Neisseria türleri aerob, **gram-negatif** bakterilerdir ve tipik kok şeklinde (0.6 ile 1.0 µm çapında) çifter, çifter (**diplokok**) dizilmiştir, birbirine bakan komşu kenarları yassıdır (kahve çekirdeğine benzerler; Şekil 29-1). Bakteri hareketsiz ve sporsuzdur. Bütün türlerinde bulunan oksidaz pozitifliği, çoğunluğunda görülen katalaz üretimi, Gram boyası morfolojisi ile birleştirildiğinde bir klinik izolatın muhtemel tanısı hızla gerçekleşebilir. Karbonhidratların oksidasyonu ile (fermentasyonu değil) asit üretilir. Glukozun oksidasyonu ile *N.gonorrhoeae* suşları asit üretirken *N. meningitidis* suşları ile hem glukoz hem maltoz oksitlenir. Diğer karbonhidratların oksidasyonu olmaz. Bu patojenik suşların diğer *Neisseria* türlerinden ayrılmasında karbonhidrat kullanımına ait bu şablondan yararlanılmaktadır.

Neisseria'nın patojen olmayan türleri 35°C ile 37°C arasında bekletildiğinde nutrient agar da çoğalabilirler. Aksine, *N. meningitidis*'in nutrient agarda çoğalması değişkendir, *N.gonorrhoeae* ise müşkülpesent bir canlıdır üremesi için daha **kompleks bir ortam gerekir**; yağ asitleri ve kuru ortama maruz kalmaktan çok şiddetli etkilenir. *N.gonorrhoeae*'nin tüm suşları çoğalmak için sistin ve enerji kaynağına (örneğin glukoz, pürivat ve laktat), pek çok suşu da amino asit, pürin, pürimidin ve vitaminlerin ilave edildiği ortama gereksinim duyarlar. Yağ asitlerinin toksik etkisini yok etmek için çözülebilen nişasta, besiyerine ilave edilir. Bu nedenle *N.gonorrhoeae* kanlı agarda üremez ama **çukulatamsı agar** ve diğer zenginleştirilmiş ortamlarda çoğalır. İdeal üreme ısısı **35°C ile 37°C**'dir, daha soğuk bir ortamda organizmanın canlılık olasılığı zayıftır. %5 **karbon dioksit (CO_2)** ilave edilmiş nemli ortam hem gereklidir hem de *N. gonorrhoeae*'nin çoğalmasını arttırır. Bu mikroorganizmanın doğal müşkülpesent yapısı klinik örneklerden elde edilmesini zorlaştırsa da bakterinin insandan insana cinsel yolla bulaşması oldukça kolaydır.

N. gonorrhoeae ve *N. meningitidis*'in yapısı, dış zar ile iç sitoplazma zarı arasında bulunan ince peptidoglikan tabakasını içeren tipik gram negatif bakteridir. *N. meningitidis* için başlıca virülans faktörü polisakkarit kapsüldür. *N. gonorrhoeae*'nin dış

Kutu 29–1. Önemli Neisseriaceae

Mikroorganizma	Kökenin Gelişimi
Neisseria	Adını, bakterinin gonore hastalığından sorumlu olduğunu ilk tanımlayan Alman Doktor Albert *Neisser*'den almıştır.
N.gonorrhoeae	gone "tohum"; *rhoia,* "akım" (tohum-sperm akımı; gonore hastalığına, atıf)
N.meningitidis	*Meningis,* beyinin saran zar "inflamasyon" meninkslerin menenjitteki gibi inflamasyonu
Eikenella	Adını bu cins içindeki türleri tiplendiren M.*Eiken* den almıştır.
E.corrodens	*Corrodens,*. "kemirici" veya "yiyen"(bu türlerin agarın içine girmesinin gözlemlenmesine atıf)
Kingella	Adını Amerikalı bakteriyolog Elizabeth *King*'den almıştır.

yüzeyi gerçek bir karbonhidrat kapsülle sarılmamasına rağmen *N. gonorrhoeae*'nin hücre yüzeyinde kapsül- benzeri bir negatif yükü vardır.

***N. meningitidis*'in polisakkarit kapsülündeki** antijenik farklılıklar bakteri serotiplendiriminin temelidir. Şu ana kadar enfeksiyonların büyük çoğunluğuna neden olan A, B, C, Y ve W135 serogrupları da dahil on üç (A, B, C, D, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z, 29E) serogrup tanımlanmıştır.

Patojen ve patojen olmayan *Neisseria* türleri sitoplazma zarından dış zara kadar uzanan **piliye** sahiptir. Bakterinin konak hücreye tutunma, genetik materyalin geçişi ve hareketliliği de dahil olmak üzere sayısız işlevlere aracılık eden pilinin *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis*'de bulunmasının patogenez içinde çok önemli olduğu görülmektedir. Pili, dışa vurumu (ekpresyonu) *pil* gen bileşiği (kompleksi) tarafından kontrol edilen alt birim proteinlerin (**pilin**) tekrarlanmasından oluşur. Pili ekspresyonu virülans ile ilişkilendirilir çünkü pili siliyasız epitel hücrelerine tutunur ve nötrofiller tarafından öldürülmeye karşı direnç sağlar. Pilin proteini amino uç bölgesinde korunma özelliğine sahiptir ama karboksil uç bölgesinde yüksek bir değişkenliğe maruz kalır. Pilin proteininin karboksil uçtaki kısmı glikozillenebilir ve fosforillenebilir böylece antijenik çeşitliliği sağlayan ikinci bir protein, **PilC** ile ilişkilendirilir. Kısmen pilin proteinleri arasındaki antijenik değişkenlik ve kısmen de pilin ekspresyonundaki faz değişimi *N. gonorrhoeae*'nin reenfeksiyonunda görülen immünite yoksunluğu ile sonuçlanır, bu faktörler gonore için etkin aşı geliştirme çalışmalarını zorlaştırır.

Proteinlerin diğer önemli ailesi dış zarda bulunur. **Porin proteinleri** besinlerin hücre içine girişini ve atık ürünlerin çıkışını sağlayan porları veya kanalları meydana getiren gerekli dış membran proteinleridir. *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis por* A ve *por* B isimli iki porin genine sahiptir. *N. meningitidis*'de bu gen ürünlerinden **Por A** ve **Por B** proteinlerinin her ikisi de belirtilmişken, *por* A geni *N. gonorrhoeae*'de sessizdir. Böylece por B sadece *N. gonorrhoeae*'nin dış zarının başlıca proteini değil (gonokokların dış zar proteinlerinin yaklaşık %60'ı), aynı zamanda bakterinin yaşayabilmesi içinde aktif işlevselliğe sahip olmalıdır. Pek çok farklı serovarlarda Por B, PIA ve PIB olarak iki farklı antijen sınıfıyla ifade edilir. Por B proteinindeki bu antijenik farklılıklar yüzey proteinlerinin maruz kaldığı değişimlerle belirlenir. Por B proteini tüm gonokoklarda ifade edilmesine rağmen, antijenin ve antijenik çeşitliliğin çok sayıda olması bu

Kutu 29–2. Özet: *Neisseria gonorrhoeae*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Nazlı üreyen, zengin ortam gerektiren gram-negatif diplokoklar
En iyi 35°C ile 37°C arasında, nemli ve CO_2 bulunan ortamda çoğalırlar
Oksidaz ve katalaz pozitif; oksijenli ortamda glukozdan gaz oluştururlar
Dış membranda çoklu antijene sahip; pili proteinleri; por proteinleri; Opa proteinleri; Rmp proteinleri; transferin laktoferin ve hemoglobin için protein reseptörleri; lipooligosakkarit,immünglobulin proteaz; β-laktamaz
Tablo 29-1de Virülans faktörlerinin özetine bakınız
Kutu 29-4 de klinik hastalıkların özetine bakınız

Epidemiyoloji

Doğal konak sadece insandır
Taşıyıcılar asemptomatiktir, özellikle kadınlar
Cinsel ilişki öncelikle geçiş yoludur
ABD'de 2006 yılında yaklaşık 360,000 olgu rapor edilmiştir. (Hastalığın gerçek rakamının en az iki kat fazla olduğuna inanılmaktadır)
Hastalık en çok siyahlarda,15-24 yaşlarda ve ABD'nin cinsel çok eşliliğe sahip insanların yaşadığı güney doğu bölgesinde görülür
Kompleman eksikliği olan hastalarda hastalığın sistemik yayılma riski yüksektir

Tanı

Gram boyası sadece belirti gösteren erkeklerin üretra örnekleri için doğrudur
Kültür duyarlı ve özgüldür ama pek çok laboratuvarda nükleik asit amplifikasyon testleri yerini almıştır

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seftriakson halen tedavide tercih edilen bir seçimdir
Chlamydia enfeksiyonu komplikasyonu varsa doksisiklin veya azitromisin İlave edilmelidir
Yeni doğan korunmasında %1'lik gümüş nitrat; oftalmia neonatorum
Tedavisinde seftriakson kullanılır
Korunma hasta eğitimini, prezervatif veya nonoxynol-9 (sadece kısmi etkili) içeren spermisit kullanımı içerir ve enfekte hastanın eşinin de ciddi bir şekilde izlenmesini içerir
Etkin aşı henüz yoktur.

Kutu 29–3. Özet: *Neisseria meningitidis*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Nazlı üreyen, zengin ortam gerektiren gram-negatif diplokoklar
En iyi 35°C ile 37°C arasında, nemli ortamda çoğalırlar
Oksidaz ve katalaz pozitif; oksijenli ortamda glukoz ve maltozdan gaz oluştururlar
Dış membranda antijenleri polisakkarid kapsül, pili ve lipooligosakkarid (LOS)
Kapsül bakteriyi antikor–aracılı fagositozdan korur
Meningokokların pililerine spesifik reseptörler nazofarinks kolonizasyonuna izin verirler
Humoral bağışıklığın yokluğunda bakteri hücre içi ölümden kurtulup canlı kalabilir
Klinik bulguların çoğuna endotoksin aracılık eder
Kutu 29-4 de klinik hastalıkların özetine bakınız

Epidemiyoloji

Doğal konak sadece insandır
Solunum yolu sekresyonları ile aerosoller yoluyla insandan-insana yayılma olur
Hastalığın en yüksek sıklıkta görüldüğü grup 5 yaşın altı çocuklar, kurumlarda yaşayanlar ve geç kompleman eksikliği olanlar
Menenjit ve meningokoksemiye sıklıkla serogruplar B,C ve Y neden olur
Pnömoniye sıklıkla Serogrup Y ve W135 neden olur, serogrup A ve W135 gelişmekte olan ülkelerde hastalıkla ilişkilidir
Hastalık tüm dünyada sıklıkla yılın soğuk ve kuru aylarında gelişir

Tanı

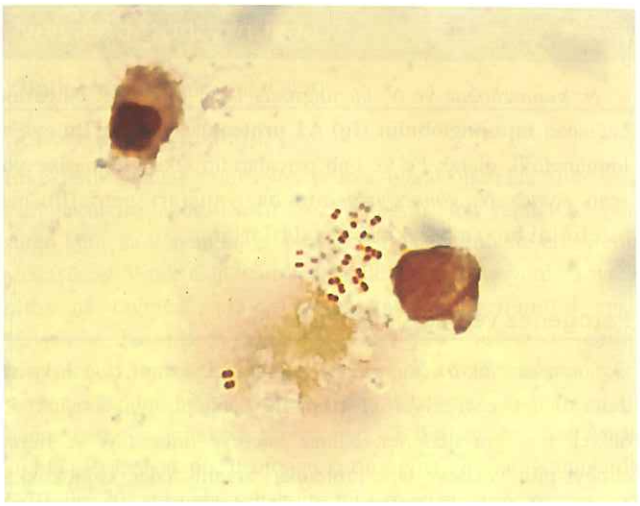
BOS'un Gram boyası duyarlı ve özgüldür fakat kan örneği için değeri sınırlıdır (yoğun sepsis dışında genellikle çok az mikroorganizma kana geçer)
Kültür tanımlayıcıdır fakat bakteri nazlıdır, soğuk ve kuru ortama maruz kaldığında da hızla ölür
Meningokokkal antijenlerin araştırıldığı testler özgül değildir ve duyarlılığı azdır

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Anne sütü yeni doğanlarda pasif immünizasyon sağlar (ilk 6 ay)
Tedavi penisilin ile yapılır (seçilen ilaç)
Hastalarla temas eden kişilere uygulanan kemoprofilaksi rifampin, siprofloksasin veya seftriaksondur
İmmünoprofilaksi için; kemoprofilaksiye aşılama da eklenir; sadece serogrup A,C,Y ve W 135 için kullanılır; serogrup B için etkin aşı yoktur

proteinin aşı çalışmalarında zayıf bir hedef olarak kalmasına neden olur.

Por B *N. gonorrhoeae*'nin virülansı için önemlidir. Saflaştırılmış Por B proteinleri **nötrofillerin degranülasyonuna** (çünkü fagolizozomların erimesi hücre içindeki bakterinin ölümü ile sonuçlanır) **engel olabilir** ve büyük olasılıkla bakteriyi konağın inflamatuvar yanıtından korur. İlaveten, Por B ile diğer adezinler **epitel hücrelerine bakterinin tutunmasını kolaylaştırır**. Sonuçta, PIA Por B antijenlerinin ifade edilmesi bakteriyi serumdaki **komplemanın-aracılık ettiği ölüme dirençli yapar**.



Şekil 29–1. Üretral eksüdada *Neisseria gonorrhoeae*. Bu cinsin karakteristiği olan yan tarafları basık, ikili duruş gösteren diplokokların uzamdaki dizilişlerine dikkat ediniz.

Opa proteinleri (opa proteinleri), epitel hücrelerine ve fagositoz yapan hücrelere sıkıca bağlanmaya aracılık eden ve hücreden-hücreye sinyal iletiminde önemli olan hücre zarı proteinleri ailesindedirler. Özelliği olan izolatlar tarafından bu proteinlerin çoklu alelleri ifade edilebilirler. Opa proteinlerinin belirlendiği *N.gonorrhoeae* kültürde ürediğinde opak (şeffafın tersine) görünür. **Bu proteinlerin ifade edilmeleri klinik hastalık ile ilişkilidir.** Opak koloniler en sık lokal hastalığı olan (endoservisit, üretrit, farenjit, proktit gibi) hastalardan elde edilirken şeffaf koloniler sıklıkla pelvik inflamatuvar hastalık ve yayılan enfeksiyonlar ile ilişkilidir.

Dış membrandaki üçüncü grup proteinler yüksek düzeyde korunan **Rmp proteinleridir** (azaltılabilir–değiştirilebilir proteinler). Bu proteinler antikorları uyararak patojen Neisseria'ya karşı **serumun bakterisidal etkisini engeller**.

N. gonorrhoeae ve *N. meningitidis*'in metabolizmaları ve çoğalmaları için demir zorunludur. Patojenik Neisseria'lar demir için kendi konaklarındaki hücre transferrinine özgül bakteriyel yüzey reseptörleri ile tamamen bağlanabilirler. Bu bakterilerin mutlak insan patojeni olmasının muhtemel nedeni **insan transferrinine bağlanabilme özgüllüğündendir**. Bu reseptörün bulunması sidereforun sentezlenmesinde ortamdaki demiri kullanan çoğu bakteriden temel farklılığıdır. Gonokokların ayrıca ek olarak laktoferrin ve hemoglobin gibi konağın diğer demir bileşikleri için değişken yüzey reseptörleri bulunur.

Lipooligosakkarid (LOS) hücre duvarındaki diğer majör antijendir. Bu antijen lipit A ve çekirdek oligosakkarid bileşimidir, fakat pek çok gram-negatif basilde bulunan lipopolisakkaridin (LPS) yapısındaki O-polisakkaridden yoksundur. Lipit A'nın fonksiyonel grubu endotoksin aktivitesine sahiptir. Hücrelerin hızlı çoğalması sırasında hem *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis*'in **dış zarlarında kendiliğinden kabarcıklar oluşur**. Bu kabarcıklar LOS ve yüzey proteinleri içererek hem endotoksin-aracılı

toksisiteyi arttırırlar hem de çoğalan bakteriyi protein-bağlayarak yönlendirilmiş antikorlardan korurlar.

N. gonorrhoeae ve *N. meningitidis* IgA1'in çengel bölgesine bağlanan **immünglobulin (Ig) A1 proteaz** salgılarlar. Bu eylem immünolojik olarak Fc ve Fab parçalarının etkisizleşmesine yol açar. Ayrıca *N. gonorrhoeae*'nin bazı suşları penisilin'nin niteliğini bozan β–laktamaz salgılarlar.

Patogenez ve Bağışıklık (Tablo 29-1)

Gonokoklar mukoza hücrelerine tutunur, içine girer, çoğalırlar ve daha sonra enfeksiyonun başladığı subepitelyal boşluktaki hücrelere doğru ilerlerler. Konak hücreye tutunmayı ve nüfuz etmeyi pili, PorB ve Opa proteinleri aracılık eder. Gonokokkal LOS, çoğunlukla gonokok hastalıklarındaki belirtilere neden olan öncül iltihap sitokini olan **tümör nekroz faktör α'nın (TNF-α)** salgılanmasını uyarır.

Gonokok enfeksiyonlarına karşı oluşan IgG yanıtında baskın olan IgG_3 antikorudur. PorB'ye karşı oluşan yanıt çok az olmasına rağmen, pilin, Opa protein ve LOS'a karşı oluşan serum antikorları kolaylıkla saptanabilir. LOS'a karşı oluşan antikorlar nötrofillerin üzerine kemotaktik etkisi bulunan komplemanın C5a parçasını açığa çıkararak komplemanı aktive edebilir ancak Rmp proteinlerine karşı yönlenmiş olan IgG ve sekretuvar IgA1 antikorları bu bakterisidal antikor yanıtını engelleyebilirler. Nazofaringeal organlardan alınan hücre kültürleri ile yapılan deneyler meningokokların nazofarinksin siliyasız boyun hücrelerinin meningokokkal piliye özgül reseptörlere seçici olarak tutunduğunu göstermiştir. Pilisiz meningokokların bu hücrelere tutunma özelliği daha azdır.

Tablo 29–1. *Neisseria gonorrhoeae*'de Virülans Faktörleri

Virülans Faktörü	Biyolojik Etki
Pilin	Silyasız insan hücrelerine (örneğin vajen epiteli,fallop tüpü ve yanak boşluğu) bağlanmasına aracılık eden protein; nötrofil ölümünde etkilidir
Por protein (protein I)	Porin protein; nötrofillerin fagolizozomları ile birleşmeyi önleyerek hücre içinde canlı kalmayı sağlar.
Opa protein (protein I)	Opasite proteini: ökaryot hücrelere sıkıca bağlanmaya aracılık eder
Rmp protein (protein I)	Küçülebilen-değişebilen protein; diğer yüzey antijenlerini (por protein, LOS) bakteriyi öldürücü antikorlardan korur
Transferin–bağlayan proteinler	Bakteri metabolizması için demir kazanılmasına aracılık eder
Lactoferrin–bağlayan proteinler	Bakteri metabolizması için demir kazanılmasına aracılık eder
Hemoglobin–bağlayan proteinler	Bakteri metabolizması için demir kazanılmasına aracılık eder
LOS	Lipooligosakkarit: endotoksin etkisi vardır
IgA1 proteaz	IgA1'in yıkımına neden olur (virülansdaki rolü bilinmiyor)
β-Laktamaz	Penisilindeki β-laktam halkasını hidrolize eder

Meningokok hastalıkları polisakkarid kapsül ve diğer belirtilen bakteriyel antijenlere karşı oluşan spesifik antikorların yokluğunda oluşur. Maternal antikorların pasif geçişi yeni doğanın başlangıçta korunmasını sağlar. Ancak, yeni doğan 6. aya ulaştığında bu koruyucu bağışıklığın azalması ile hastalık insidansının en fazla 2 yaş altındaki çocuklarda gözlemlenmesi birbiriyle uyumlu bir bulgudur. Bağışıklık sistemi *N.meningitidis* veya diğer bakterilerin çapraz-reaksiyon yapan antijenleri ile uyarılabilir (örneğin, kapsülsüz *Neisseria* türleri ile kolonizasyon, Grup B kapsüler polisakkarid ile çapraz-reaksiyon yapan *Escherichia coli* K1 antijenine maruz kalma). Bakterilerin öldürülmesi ise kompleman varlığını gerektirmektedir. **Kompleman sisteminde C5, C6, C7 veya C8 eksiklikleri olan** kişilerde meningokok hastalığının risk oranı 6000 kat fazladır. Bağışıklık öncelikle hümoral immün yanıt aracılığıyla oluşursa da meningokok antijenlerine karşı lenfosit yanıtı akut hastalığı olan kişilerde belirgin olarak bastırılmıştır.

N. gonorrhoeae gibi meningokoklarda fagositik vakuollere girerek hücre içi ölümden kaçarak, çoğalırlar ve subepiteliyal aralığa göç ederler. Polisakkarid kapsülün antifagositik özellikleri *N. meningitidis*'i fagositik yıkımdan korur. Meningokok enfeksiyonları ile birlikte olan yaygın damar harabiyeti (örneğin, endotel hasarı, damar duvarının inflamasyonu, tromboz ve yaygın damar içi koagülasyon) çoğunlukla dış membranda bulunan **LOS endotoksinin** etkisine atfedilir.

Epidemiyoloji

Gonore doğal olarak sadece insanda meydana gelir; bilinen başka bir rezervuarı yoktur. Sadece ABD'de en sık CYBH (Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık) etkeni olarak bildirilen *Chlamydia*'dan sonra ikincidir. Enfeksiyon oranları kadın ve erkeklerde aynı olup siyahi kişilerde orantısız olarak, Latin Amerikalılılardan ve beyazlardan yüksek hatta güneydoğu ABD'de en yüksektir. Hastalığın en yüksek insidansa sahip olduğu yaş grubu 15 ile 24'tür. Görülme sıklığı 1978 den 1997'ye kadar azalmıştır ancak 1998 ile 2006 arasında gonore insidansı göreceli olarak sabit kalmıştır. 2006 yılında yaklaşık 360,000 yeni enfeksiyon ABD'de rapor edilmiştir. Bununla birlikte, hastalığın tanısı ve gonore enfeksiyonlarının bildirilmesi yeterli olmadığından bu büyük

rakam bile hastalığın gerçek sayısını gösterememektedir. Halk sağlığı yetkilileri de yeni enfeksiyonların en az yarısının bildirilmediğine inanmaktadırlar.

N. gonorrhoeae **esas olarak cinsel temas ile bulaşır.** Kadınların enfekte erkekle bir tek ilişkiye girmeleri sonucu hastalığı kazanmaları %50 riske sahipken erkeklerin enfekte bir kadın ile tek bir temasa maruz kaldıklarında sahip oldukları risk yaklaşık %20'dir. Enfekte kişilerle seksüel karşılaşma sayısı arttıkça enfeksiyonun riski de yükselir.

Gonokoklar için başlıca rezervuar asemptomatik enfekte kişilerdir. **Asemptomatik taşıyıcılık kadınlarda erkeklerden daha sıktır.** Enfekte olan kadınların en az yarısında enfeksiyon ılımlı veya asemptomatik şekildedir ancak erkeklerde çoğunlukla semptomatik başlar. Tedavi edilmeyen hastalarda belirtiler genellikle birkaç haftada geçer ve asemptomatik taşıyıcılık meydana gelir. Taşıyıcılığın oluşması enfeksiyonun vücutta yerleştiği bölgeye göre belirlenir ki rektal ve faringeal enfeksiyonlar genital enfeksiyonlardan sıklıkla daha asemptomatiktir.

Endemik meningokokkal hastalık tüm dünyada ortaya çıkabilir ve salgınlar sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde olur. İmmünolojik olarak zayıf bir popülasyona yeni bir virülan suşun girmesi hastalığın epidemik yayılımı ile sonuçlanır. 2.Dünya Savaşından beri gelişmiş ülkelerde hastalığın pandemisi çok nadirdir. Hastalık yapan 13 serogrup içinden A, B, C, Y ve W 135 serogrupları hemen, hemen tüm enfeksiyonlardan sorumludur. B, C ve Y serogrupları Avrupa ve Amerika'da menenjit ve meningokoksemiden sorumluyken; A ve W135 serogrupları gelişmekte olan ülkelerde egemendir. *N.meningitidis*, aynı evde yaşayan kalabalık aile bireyleri ve askeri mekanlarda toplu halde yaşayan askerler gibi uzun süre bir arada ve kapalı ortamda bulunan kişiler arasında **solunum damlacıklarıyla taşınır.** Enfekte insanın solunum sekresyonu ile temas etmedikçe okul çocuklarında ve hastane çalışanlarında yakın temas kabul edilmez ve hastalığın kazanılmasında yüksek riskli kabul edilmezler.

***N. meningitidis* için doğal taşıyıcıdır sadece insandır.** *N. meningitidis*'in asemptomatik taşıyıcılığı için yapılan prevelans çalışmalarında %1'den az veya neredeyse %40 gibi büyük bir değişkenliğin bulunduğu görülmüştür. Oral ve nazofaringeal taşıyıcılık oranı okul çocukları ve genç erişkinler grubunda en yüksek, sosyo-ekonomik düzeyi düşük gruplarda (yayılımı kalabalık alanlarda insandan-insana geçişi nedeniyledir) ise daha az yüksek orandadır, mevsimsel bir değişkenlik olmamasına rağmen **hastalık yılın kuru ve soğuk aylarında daha sık görülür.** Spesifik antikorların gelişmesinden sonra temizlenmeyle taşıyıcılık tipik olarak geçicidir. Endemik hastalık en sık 5 yaşın altındaki çocuklarda, özellikle infantlarda, gençlerde ve genç erişkinlerde görülür. Epidemilerde immün sistemi baskılanmış kişiler, yaşlılar veya kapalı toplulukta bulunanlar (kışla, hapishane gibi) enfeksiyona daha yatkın olurlar.

Neisseria gonorrhoeae

Klinik Hastalıklar (Kutu 29-4)

Gonore (Bel Soğukluğu)

Erkeklerde genital enfeksiyon primer olarak üretrada sınırlanır. Pürülan üretral akıntı (Şekil 29-2) ve ağrılı idrar yapma 2-5 gün süren kuluçka döneminden sonra gelişir. Tüm enfekte erkeklerin yaklaşık %95'inde akut belirtiler görülür. Komplikasyonlar seyrek olmasına rağmen epididimit, prostatit ve periüretral apse gelişebilir. Kadınlarda bakteri **endoservikal kolumnar epitel hücrelerini enfekte ettiklerinden** primer enfeksiyon yeri sevikstir. Bakteri erişkin kadın vajeninde bulunan skuamöz epitel hücre hattında enfeksiyon yapamaz. Belirtisi olan hastalarda sıklıkla vajinal akıntı, dizüri ve karın ağrısı görülür. Kadınlarda %10 ile 20 arasında salpenjit, tuba-ovarian apse ve pelvisin inflamatuvar hastalığı (PID) olmak üzere yukarı komşu organlara yayılan genital enfeksiyonlar gözlenir.

Gonokoksemi (Klinik Olgu 29-1)

Deri ve eklemlerin enfeksiyonu ve septisemi olarak yayılan enfeksiyon, enfekte kadınların %1-3'ünde meydana gelirken,

Kutu 29–4. Neisseriaceae: Klinik Özetler

Neisseria gonorrhoeae

Gonore: 2 ile 5 günlük bir kuluçka süresinden sonra ilgili organlarda (örneğin üretra, serviks, epididimit, anus) oluşan pürülan akıntı karakteristiktir

Enfeksiyonun Yayılması: Genito-üriner yoldan enfeksiyon kan yoluyla deri veya eklemlere yayılabilir; eritomatöz zeminde püstüler döküntü ve ilgili eklemde süpüratif artrit karakteristiktir

Oftalmia neonatorum: Doğum sırasında yeni doğana geçen pürülan göz enfeksiyonu

Neisseria meningitidis

Menenjit: Başarısı, meningeal belirtiler ve ateşin eşlik ettiği meninkslerin pürülan inflamasyonu; acilen etkin antibiyotik tedavisi yapılmadıkça yüksek ölüm oranı

Meningokoksemi: Birden fazla organı içeren ve küçük kan damarlarında tromboz ile karakterize olan yaygın enfeksiyon; küçük, peteşiyal deri lezyonları daha büyük hemorajik lezyonlara dönüşür

Pnömoni: Zeminde akciğer hastalığı olan kişilerde bronkopnömoni şeklinde seyreden meningokokkal hastalığın ılımlı şeklidir

Eikenella corrodens

İnsan ısırığı yarası: Travmaya (örneğin, ısırık,yumruk yaralanması) bağlı olarak ağızda bulunan bakterilerin derin dokuya geçmesi sonucu oluşan enfeksiyon

Subakut endokardit: Düşük dereceli başlayıp giderek artan ateş, gece terlemesi ve titreme ile seyreden endokard enfeksiyonu

Kingella kingea

Subakut endokardit: *E.corrodens*'deki gibi

Şekil 29–2. Üretritli bir erkek hastada pürülan üretral akıntı. *(Mors S ve ark: Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AİDS. 3 rd ed. St Louis, Mosby, 2003'ten alıntı yapılmıştır.)*

enfekte erkeklerde çok daha düşük oranda bulunur. Kadınlardaki bu yaygın enfeksiyonların büyük bir bölümü popülasyondaki tedavi edilmemiş sayısız asemptomatik enfeksiyonlar nedeniyledir. Yaygın hastalığın klinik bulgusu ateş, gezici artralji, bilek, diz ve dirseklerde süpüratif artrit ve baş ve gövde dışında eritemli dokuda püstüler (Şekil 29-3) döküntülerdir. **Erişkinlerde pürülan artritin en başta gelen nedeni** *N. gonorrhoeae*'dir.

Diğer *N. gonorrhoeae* Belirtileri

N. gonorrhoeae ile ilişkilendirilen diğer hastalıklar perihepatit **(Fitz-Hugj-Curtis sendromu)**; özellikle vajinal doğumda enfekte olan (ophthalmia neonatorium) yeni doğanlardaki pürülan konjuktivit (Şekil 29-4); eşcinsel erkeklerde görülen anorektal gonore ve farenjitdir.

Klinik Olgu 29–1. Gonokokkal Artrit

Gonokokkal artrit yayılmış *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonunun en sık görülen şeklidir. Fak ve ark.(Can Med Assoc J 108:319-325,1973) örnek olarak sunulacak hastayı da içeren bu hastalığa sahip altı hasta tanımlamışlardır. 17 yaşında bir genç kız 4 gündür devam eden ateş, titreme, halsizlik, boğaz ağrısı, deri döküntüsü ve birden fazla eklemde ağrı ile hastaneye başvurmuştur. Aktif bir cinsel hayatı olduğunu belirten hasta, 5 haftadır süren, tedavi edilmemiş yoğun sarı –yeşil pürülan vajinal bir akıntı olduğunu belirtmiştir. Fizik muayenede, hastanın önkol, uyluk, ayak bileklerinde eritamatöz makülopapüler deri lezyonları ve metakarpofalangial eklemlerde, el bileklerinde, ayak bileklerinde, dizlerinde ve orta tarsal kemik eklemlerinde akut inflamasyon görülmüştü. Lökosit sayısı yükselmiş ve sedimantasyon hızı artmıştı. Hastanın serviks kültürü *N.gonorrhoeae* için pozitif bulunmuş fakat deri lezyonlarından alınan eksuda örnekleri, snoviyal sıvı ve kan örnekleri sterildi. Poliartritli yaygın gonore tanısı konulmuş ve hastaya 2 haftalık başarılı bir penisilin G tedavisi yapılmıştır. Bu olgu yayılan enfeksiyonlarda kültürün sınırlılığını ve dikkatli bir öykü alınmasının değerini göstermektedir.

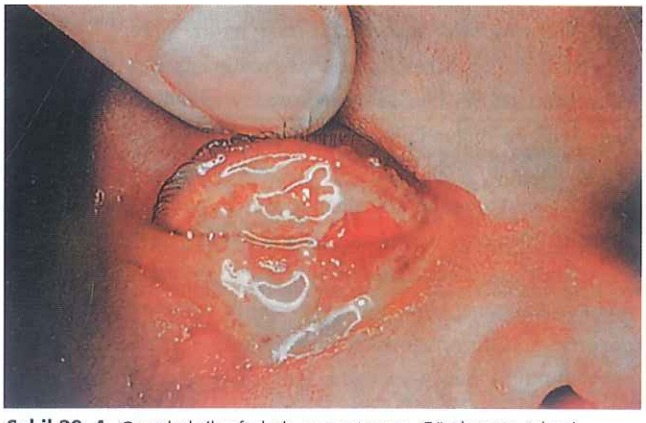
Şekil 29–3. Yayılmış gonokok enfeksiyonunun deri lezyonları. Klasik eritomatöz bir zeminde merkezi grimsi, nekrotik, büyük lezyonlar. *(Mors S ve ark: Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AİDS. 3 rd ed. St Louis, Mosby, 2003'ten alıntı yapılmıştır.)*

Neisseria meningitidis

Klinik Hastalıklar (Kutu 29-4'e bakınız)

Menenjit

Amerika Birleşik Devletlerinde 2005 yılında toplam 1245 (yaklaşık, populasyonun 100,000 de 0.4 olgu) meningokokkal hastalık olgusu rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonların çoğu menenjittir. Hastalık genellikle baş ağrısı, meningeal bulgular ve ateş ile başlar. Ancak çok küçük çocuklarda sadece ateş ve kusma gibi nonspesifik belirtilerde olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda ölüm oranı %100'e ulaşır fakat hemen uygun antibiyotik tedavisine alınan hastalarda oran %10'dan azdır. İşitme hasarı ve artrit en sık bildirilirken nörolojik sekel sıklığı düşüktür.



Şekil 29–4. Gonokoksik oftalmia neonatorum. Göz kapağı ödemi, eritem ve işaretlenmiş pürülan akıntı görülüyor. Gram boyalı bir preperat sayısız bakteri ve inflamasyon hücrelerini gösterebilir. *(Mors S ve ark: Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AİDS. 3 rd ed. St Louis, Mosby, 2003 alıntı yapılmıştır.)*

Klinik Olgu 29–2. Meningokok Hastalığı

Gardner (N Engl J Med 355:1466-1473,2006) akut başlayan ateş ve baş ağrısı ile yerel bir Acil Servis Ünitesine başvuran sağlıklı 18 yaşındaki bir erkek hastada tanımlamıştır. Hastanın yüksek ateşi (40 °C), taşikardi (140 atım/ dak.) ve hipotansiyonu (kan basıncı 70/40 mm Hg) vardı. Göğsünde peteşiler olduğu kaydedilmişti. Beyin omurilik sıvısında (BOS) bildirilmemesine rağmen hastanın kan kültüründe N.*meningitidis* üredi. Hemen antibiyotik kullanımına başlanması ve diğer destek tedavi önlemleri alınmasına rağmen hastanın durumu hızla bozuldu ve hastaneye ulaşmasından 12 saat sonra öldü. Bu hasta meningokok enfeksiyonunun sağlıklı genç erişkinlerde bile ne kadar hızlı ilerlediğini göstermektedir.

Meningokoksemi (Klinik Olgu 29-2)

Septisemi (meningokoksemi) menenjit olsun veya olmasın yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Birden fazla organı da içeren **küçük damarların trombozu** tipik bir klinik belirtidir. Gövde ve alt ektremitelerde sık görülen küçük peteşiyal deri lezyonları birleşerek büyük hemorajik lezyonlar oluşturabilir (Şekil 29-5). Şok ile seyreden şiddetli yaygın damar içi pıhtılaşma çift taraflı adrenal bez harabiyetini (**Waterhouse Friderichsen sendromu**) meydana getirebilir. Bununla beraber ılımlı bir kronik septisemide gözlenebilir. Bakteriyemi günlerce ve haftalarca ısrar edebilir ve enfeksiyon belirtileri sadece düşük derecede ateş, artrit ve peteşiyal deri döküntüleridir. Hastalarda enfeksiyonun bu formuna verilen antibiyotik yanıtı genellikle mükemmeldir.

Diğer *N. meningitidis* Sendromları

N. meningitidis ek olarak pnömoni, artrit ve üretrit gibi enfeksiyonlara neden olur. meningokokkal pnömoniye genellikle solunum yolu enfeksiyonu öncülük eder. Belirtileri öksürük, göğüs ağrısı, raller ateş ve titremedir. Farenjitin izi etkilenen hastaların çoğunda gözlenir. meningokokkal pnömonili hastaların prognozu iyidir.

Şekil 29–5. Meningokoksemili hastada deri lezyonları. Peteşiyal lezyonların birleşerek büyüdüklerini ve hemorajik büller oluşturduklarına dikkat ediniz.

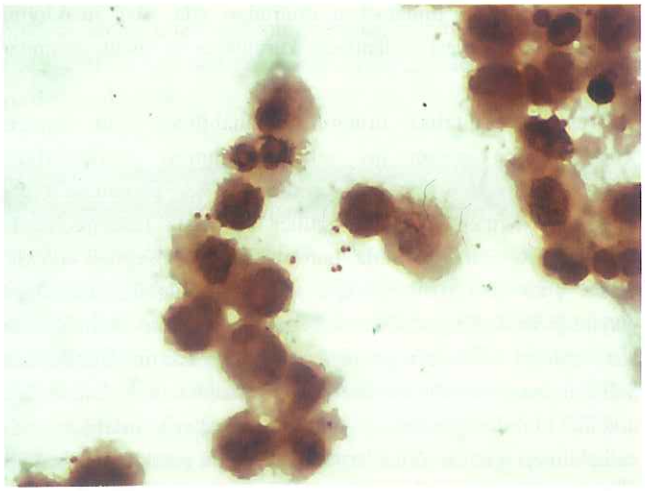
Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

Erkeklerde pürülan üretritli gonokok enfeksiyonunun araştırılmasında **Gram boyası** çok duyarlı (%90'dan fazla) ve özgüldür (%98) (Bakınız, Şekil 29-1). Ancak asemptomatik erkeklerde enfeksiyonun araştırılmasında boyanın duyarlığı %60 veya daha azdır. Bu test ayrıca, mikroskopide deneyimli bir kişinin parçacıklı çekirdekli lökositlerde gram-negatif diplokokları gördüğünde güvenilir sayılarak pozitif kabul edilmesine rağmen, hem semptomatik hem de asemptomatik kadınlarda gonokokkal servisitin araştırılmasında göreceli olarak duyarsızdır. Bu nedenle Gram boyası pürülan üretritli erkeklerde ve sevisitli kadınlarda enfeksiyon tanısında güvenli olarak kullanılabilir fakat kadınlarda tüm negatif sonuçlar ve asemptomatik erkekler kültür ile doğrulanmalıdır.

Gram boyası ayrıca pürülan artritin erken tanısında yararlı olmakla beraber farenjit, anorektal enfeksiyonlar ve deri lezyonu olan hastalarda *N. gonorrhoeae*'nin araştırılmasında az duyarlı ve özgül değildir. Orofarinks ve sindirim yollarındaki florada morfolojik benzerlik gösteren Neisseria türleri *N. gonorrhoeae* ile karışabilir.

N. meningitidis, menenjitli bir hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) hasta ilk antimikrobiyal tedaviyi alana kadar kolaylıkla görülebilir (Şekil 29-6). Diğer mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemilerde hastaların çoğunda kanda az sayıda mikroorganizma bulunduğundan Gram boyası değer taşımaz. Buna karşın ağır meningokokkal hastalıklarda sıklıkla yüksek sayıda mikroorganizma hasta kanında bulunduğundan Gram ile boyandıklarında periferik kandaki lökositlerde görülürler.



Şekil 29–6. *Neisseria meningitidis*'i gösteren BOS'un gram boyası

Antijen Araştırılması

N. gonorrhoeae'nin araştırılması için kullanılan antijen testi kültür veya nükleik asid amplifikasyon testlerinden daha az duyarlıdır ve negatif örneklerde doğrulama testi uygulanmadığı sürece önerilmemektedir. *N. meningitidis*'in kapsüler antijenini beyin omurilik sıvısı (BOS), kan ve idrarda (antijenin salgılandığı bölge) araştıran ticari testler geçmiş dönemde dünyada yaygın olarak kullanılmış fakat bu testler Gram boyasından daha az duyarlı ve özellikle de idrar örneklerinde yalancı-pozitif reaksiyon verebildiği için son yıllarda gözden düşmüştür.

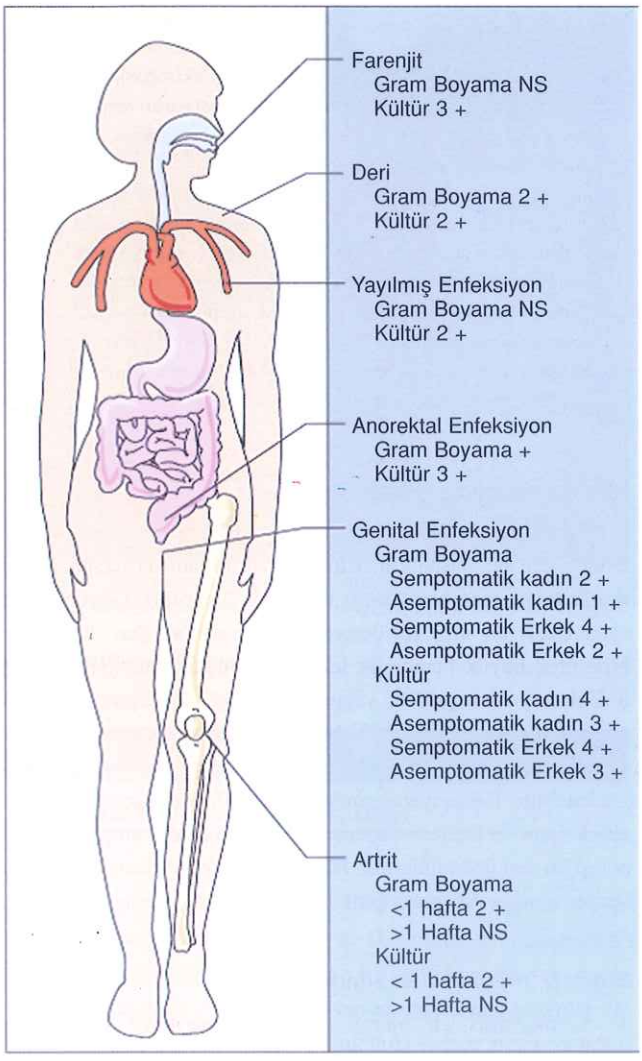
Nükleik Asid- Bazlı Testler

Neisseria gonorrhoeae'ye spesifik nükleik asid amplifikasyon (NAA) deneyleri bakterinin klinik örneklerden doğrudan araştırılması için geliştirilmiştir. Bu deneylerin kullanıldığı testler duyarlı, özgül ve hızlıdır (4 saat içinde sonuç alınabilir). *Neisseria gonorrhoeae* ile *Chlamydia* bakterilerinin her ikisini de bir arada bulunduran mevcut NAA testleri pek çok laboratuvarda kültürün yerini almıştır. Bu yöntemin primer sorunu tanımlanan patojenlerin antibiyotik dirençlerinin izlenememesiyle ilgilidir.

Kültür

Neisseria gonorrhoeae, örneğin alınması ve işlenmesi sırasında eğer dikkatli davranılırsa genital örneklerden kolaylıkla izole edilebilir (Şekil 29-7). Mukozal yüzeylerde doğal olarak diğer flora bakterileri kolonize olduklarından, tüm genital, rektal ve faringeal örnekler kontamine mikroorganizmaların üremesinin baskılanması için hem **seçici olmayan** (e.g. çukulatamsı kanlı agar) hem de **seçici olan** beslenme ortamlarına (modifiye Thayer –Martin) ekilmelidirler. Bazı gonokok suşları vankomisin bulunan seçici besiyerlerinde çoğunlukla baskılandıklarından, seçici olmayan bir besiyeri de mutlaka kullanılmalıdır. Mikroorganizmalar ayrıca laboratuvarda sık kullanılan besiyerleri içindeki (kanlı agar ve nutrient agar) pepton hidrolizat, yağ asitleri ve eser metaller tarafından da baskılanırlar. Eğer alınan örnekler kuru ortamda kalırsa, Gonokoklar çok hızlı şekilde ölürler. Bu nedenle örnekler toplanırken doğrudan oda ısısı sıcaklığına getirilmiş besiyerleri kullanılarak kuruluktan ve soğuk ortamdan kaçınılmalıdır.

Yeterli ve nitelikli örneğin toplanabilmesi için, örneğin endoservikten uygun bir şekilde alınması sağlanmalıdır. Endoserviks kadınlarda enfeksiyonun en sık görüldüğü bölge olmasına rağmen rektal sürüntüler, belirtisiz (asemptomatik) enfeksiyonu olan kadınlarda, homoseksüel ve biseksüel erkekler kadar gonokok pozitifliği için tek örnek olabilir. Hastalığın yayıldığı kişilerde genellikle enfeksiyonun sadece ilk haftasında kan kültürü sonuçları gonokoklar için pozitiftir. Üstelik kan kültürü ortamlarında bulunan katkı maddeleri *Neisseria*'lara toksik olabileceğinden gonokokların yeterli nitelikte elde edilebilmesi için kan örneklerinin özel işlemi gerekmektedir. Eğer artrit gelişir ve örnekler bu sırada alınırsa enfekte eklemden



NS, spesifik veya duyarlı değil

Şekil 29–7. *Neisseria gonorrhoeae*'nin laboratuvar araştırılması.

alınırsa kültür sonuçları mikroorganizma için pozitiftir fakat deri örneklerinin kültürleri genellikle tatmin edici sonuç vermez.

N. meningitidis genellikle BOS, kan ve balgamda çok fazla sayıda bulunur. Mikroorganizma kan kültürlerindeki antikoagülan ve beslenme ortamındaki toksik faktörler tarafından baskılanmasına rağmen bu sorun *N. gonorrhoeae* ile daha az görülür. BOS ve kan örnekleri işlenirken korunma önlemleri kullanılmalıdır çünkü yayılan hastalığa neden olan bakteri suşları daha virülandır ve laboratuvar teknisyenleri için güvenlik riskine sahiptirler.

Tanımlama

Patojen *Neisseria* türlerinin tanımı öncelikle, çukulatamsı agar veya patojen *Neisseria* türleri için diğer seçici besiyerlerinde üreyen, gram-negatif diplokok ve oksidaz-pozitifliği temeline dayanarak yapılır. Rehberlerde yer alan karbonhidrat oksidasyonu şablonu ve diğer seçilen testlerin sonucuna göre kesin tanımlanma yapılır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Gonore tedavisi için seçilen penisilin tarihi bir antibiyotikti ancak penisilin bugün, beta laktamaz üretimi (plazmid-aracılığıyla) veya kromozomal aracılıkla penisilin bağlayan proteinlerde ve hücre duvarı geçirgenliğinde değişimin meydana gelmesi nedeniyle, "duyarlı" suşları öldürmek için gereken ilaç konsantrasyonunun sürekli artması ve belirgin direnç oluşması sonucunda kullanılmamaktadır. Kromozomal aracılıkla penisiline karşı gelişen direnç üstelik tetrasikline, eritromisine ve aminoglikozidlere de karşıda ortak direnç sağlar. Siprofloksasin gibi florokinolonlara oluşan direnç ise Asya, Pasifik adaları (Hawaii'yi içeren), Kaliforniya ve bazı ABD eyaletlerinde ve erkek eşcinsel popülasyonda da yaygın hale gelmiştir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) halen direncin yaygın görüldüğü bölgelerde gonore enfeksiyonu tedavisinde Florokinolonların kullanılmamasını önermektedir. Bu hastalar için ampirik tedavi olarak ilk önce **seftriakson** kullanılmalıdır. Eğer *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu dışlanamıyorsa tedaviye tek doz azitromisin veya 1 haftalık doksisiklin kürü ilave edilmelidir.

Bazı kökenleri için düşük-düzey direncin geliştiği bildirilmesine rağmen *N.meningitidis* **penisiline** duyarlı kalmıştır. penisilin alması sakıncalı olan hastalarda geniş spektrumlu bir sefalosporin (örneğin seftriakson) veya kloramfenikol kullanılabilir.

Aşı geliştirilmesine yoğun bir ilgi olmasına rağmen ***Neisseria gonorrhoeae'*ye karşı henüz kullanılabilen etkili bir aşı yoktur**. *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonundaki bağışıklık pekiyi anlaşılamamıştır. Pili antijenleri, Por proteinleri ve LOS antijenlerine karşı oluşan antikorlar bulunabilir. Bununla birlikte cinsel ilişkide çok eş değiştiren kişilerin enfeksiyonu bir defadan fazla geçirmesi çok yaygındır.Bu koruyucu bağışıklığın eksikliği kısmen gonokok suşlarının antijenik çeşitliliği ile açıklanır.Pilin proteininin karboksil ucundaki değişken bölge molekülün inmunodominant molekülüdür. Bu bölgeye karşı gelişen antikorlar, homolog bir suş ile reenfeksiyonda koruyucu fakat heterolog suşlara karşı çapraz- korumada yetersizdir. Bu antijenik çeşitlilik aynı zamanda pilin proteinlerine karşı geliştirilen aşının etkisizliğini de açıklamaktadır.

Yeni doğanın gonokoka bağlı göz enfeksiyonundan korunmasında (ophthalmia neonatorum) rutin olarak kullanılan %1'lik gümüş nitrat, %1'lik tetrasiklin veya %0.5'lik eritromisin merhemleri hariç **koruyucu ilaç kullanımında (kemoproflaksi) etkisizdir**. Genital hastalıkların önlenmesinde penisilinin koruyucu amaçla kullanılması etkisizdir ve belki de penisilin-dirençli suşla olan enfeksiyon için seçilmiş olabilir.

İçinde eğitiminde bulunduğu, gizli cinsel ilişkilerin biraz da saldırgan (agresif) bir tutumla izlenmesi ve ortaya çıkarılması gibi yoğun çabalar gonore salgınını önlemek içindir. Gonore'nin değersiz bir hastalık olmadığını kavramak çok önemlidir. Kronik enfeksiyonlar kısırlığa (sterilite) yol açabilir, asemptomatik enfeksiyonlar ise toplumda hastalığın rezervuar olarak sürdürülmesine ve yayılma insidansının yükselmesine öncülük ederler.

N. meningitidis'in sağlıklı taşıyıcılar topluluğundan eradikasyonu mümkün değildir. Bu nedenle çalışmalar hastalanmış kişilerle karşılaşanların profilaktik tedavisine ve sıklıkla hastalık oluşturan serogruplara karşı bağışıklığın arttırılmasına yoğunlaştırılmalıdır. Sulfonamidler ve penisilinler taşıyıcılığın elenmesinde etkisizdirler. Günümüzde profilaksi için rifampin, siprofloksasin veya seftriakson önerilmektedir.

Grup-spesifik polisakkarit kapsüler antijene karşı yönlendirilen aşılar antikor-aracılı bağışıklık (immünoproflaksi) için geliştirilmiştir. Serogruplar A, C, Y ve W135'e karşı etkili bir **polivalan polisakkarid-protein konjuge aşı** ABD'de 2005 yılında ruhsat almıştır. 2007'de Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu (ACIP-Advisory Committee on Immunization Practices) yaşları 11 ile 18 arasındaki herkesin ve meningokok hastalığı için riski artmış kişilerin bu aşı ile rutin olarak bir doz aşılanmasını önermiştir. Grup B polisakkarid ne yazık ki zayıf immünojendir ve koruyucu antikor yanıtı oluşturamaz. Bu nedenle grup B *N. meningitidis*'e bağışıklık doğal olarak karşılaştıktan sonra antijenlerin çapraz reaksiyonu ile gelişir. Serogrup A'yı içeren aşı süspansiyonu hastalık riski yüksek kişilerin (örneğin; kompleman yetmezliği olan hastalar) ve hiperendemik bölgelere seyahat edenlerin meydana getireceği salgının kontrolünde kullanılabilir.

Diğer *Neisseria* Türleri

Neisseria sicca ve *Neisseria mucosa* gibi *Neisseria* türleri orofarinks de bulunan flora canlılardır. Bu minicanlıların menenjit, osteomiyelit, endokardit, bronkopulmoner enfeksiyonlar, akut otitis media ve akut sinüzit olgularından izole edildikleri bildirilmiştir. Örneklerin büyük çoğunluğunda ağız sıvıları bulaşı bulunduğundan bakterilerin yol açtığı solunum yolu enfeksiyonlarına ait gerçek sayı bilinmemektedir. Bununla birlikte nitelikli alınmış bir solunum yolları örneğinde iltihap hücrelerine eşlik eden pek çok gram-negatif diplokokların bulunması bu canlıların etyolojideki rollerini destekleyebilir. *N. sicca* ve *N. mucosa* izolatlarının çoğunluğu penisilin bağlayan proteinlerin (i.e., PBP2) yol açtığı düşük-direnç gözlenmesine karşın, penisiline duyarlıdır.

Eikenella corrodens

1960'ların ilk dönemlerinde CDC'de çalışanlar küçük bir topluluk şeklinde, geç üreyen, gram-negatif basilleri HB (orijinal izolat ile enfekte olan hastadan sonra isimlendirildi) grup üyeleri olarak sınıflandırdılar. Bakteri daha sonra, alt-grup HB-1 (günümüzde *Eikenella corrodens* olarak bilinen), alt-grup HB-2 (*Aggregatibacter [Haemophilus] aphrophilus*; 34.Bölüme bakınız), alt-grup HB-3 ve alt-grup HB-4 (*Aggregatibacter [Actinobacillus] actinomycetemcomitans*; 34. Bölüme bakınız)

olarak alt gruplara (subgrup) ayrıldı. Morfolojik benzerliğe ilave olarak bu bakterilerde insan orofarinksinde kolonizasyon yaparlar ve önceden var olan bir kalp hastalığı zemininde subakut bakteriyel endokardite yol açabilirler. Gerçekte, subakut endokarditle ilişkili, geç üreyen gram-negatif çomaklar şimdiye kadar bilinen taksonomik olarak hatalı kısaltılan *HACEK'dir* (*H. aphrophilus, A. actinomycetemcomitans*; *Cardiobacterium hominis, E. corrodens* ve *K. kingae).*

E.corrodens orta büyüklükte, (0.2 X 2.0 µm), hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerob, gram- negatif çomaktır. Bakteri, kendisini niteleyen ve agarda çukur oluşturma veya aşındırma (poligalakturonik asidin yayılabilme özelliği) yeteneğini gözlemleyen Eiken'den sonra isimlendirilmiştir. *E. corrodens* insan üst solunum yollarının normal bir üyesidir fakat fark edilmesi zor üreme koşullarının gerektirdiği özgül ve seçici kültür ortamları kullanılmaz ise çok güçtür. Bakteri ağız boşluğunun travması veya hastalığı olan immünkompetans kişilerde enfeksiyon nedeni olan fırsatçı bir patojendir. *E. corrodens* çoğunlukla insan ısırıkları veya yumrukla yaralanmalardan sonra izole edilir. Diğer enfeksiyonları endokardit, sinüzit,menenjit, beyin apsesi, pnömoni ve akciğer apsesidir. Enfeksiyonların büyük çoğunluğu orofarinksten kaynaklandığı için kültürlerde aerob ve anaerob bakterilerin polimikrobiyal karışımları yer alır.

Geç ve zor üreyen bir canlı olan *E. corrodens*'in çoğalmak için %5 ile %10 karbon dioksit gereksinimi vardır. Küçük (0.5mm ile 1 mm) kolonileri 48 saat inkübasyondan sonra kanlı veya çukulatamsı agarda görülebilir fakat bakteri gram- negatif basiller için seçici olan ortamlarda çok zayıftır veya hiç üremez. Besiyeri yüzeyinde çukurlaşma farklılık karakteri olarak kullanılabilir ama tüm izolatların yarısından daha azı çukurlaşma göstermez. Bakteri çamaşır suyuna benzer karakteristik bir koku üretir. Böylece, yavaş üreyen, kanlı agarda çukurlaşma yapan çamaşır suyu kokusu üreten gram-negatif basiller gözlendiğinde bakterinin ön tanımlanması yapılabilir. *E. corrodens* penisilin, ampisilin, geniş-spektrumlu sefalosporinler, tetrasiklin ve florokinolonlara duyarlı fakat oksasilin, 1.kuşak sefalosporinler, klindamisin, eritromisin ve aminoglikozidlere dirençlidir. Dolayısıyla *E.corrodens* ısırık yaraları enfeksiyonunun tedavilerinde seçilen ampirik antibiyotiklere karşı dirençlidir

Kingella kingea

Kingella türleri morfolojik olarak *Neisseria* türlerine benzeyen ve insan orofarinksinde bulunan küçük gram-negatif kokobasillerdir. Bakteri fakültatif anaerobdur, karbonhidratları fermente eder ve geç çoğalırlar. En sık izole edilen *K. kingae* türü, her yaş grubundaki hastalarda görülen endokarditten ve çocuklarda görülen septik artritten birinci derecede sorumludur. Bakteri geç çoğaldığından klinik örneklerden elde edilebilmesi için 3 veya daha fazla gün inkübasyonda tutulmalıdır. Çoğu türleri penisilini de içeren beta laktam antibiyotiklere, tetrasiklin, eritromisin, florokinolon ve aminoglikozidlere duyarlıdır.

Olgu Çalışması ve Sorular

22 yaşında bir kadın öğretmen 2 gün süren baş ağrısı ve ateş öyküsü nedeniyle Acil servise getirilmiştir. Kabul edildiği gün hasta okula gidememiş ve telefon ile ulaşılamamıştır. Bu durum haber verildikten sonra hastanın annesi evine gittiğinde kızını aşırı huzursuz ve bilinci bulanık halde bulmuştur. Hasta en kısa sürede bölge hastanesine götürülmüş ve koma halindeyken hastaneye ulaşmıştır. Hastanın gövde ve kollarında purpura şeklinde deri döküntüleri vardır. BOS'un analizinde 380 hücre/mm^3 (%93'ü parça çekirdekli beyaz hücre), protein konsantrasyonu 220 mg/dl ve glukoz konsantrasyonu 32 mg/dl bulunmuştur. BOS'un Gram boyamasında pek çok gram-negatif diplokok görülmüş ve aynı mikroorganizma kan ve BOS'dan üretilmiştir. Hasta hemen penisilin ile tedaviye başlanmasına rağmen ölmüştür.

1. Bu kısa sürede gelişen şiddetli hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen olası mikroorganizma nedir? Bu mikroorganizmanın olası kaynağı nedir?
2. Kemoprofilaksi kimlere uygulanabilir? Kemoprofilaksi uygulama kriterleri nelerdir?
3. Bu cinsin içinde bulunan diğer bakteri türleri ile ilişkilendirilmiş virülans faktörleri nelerdir?

Kaynakça

Centers for Disease Control and Prevention: Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11-18 years with meningococcal conjugate vaccine. Morb Mortal Wkly Report 56:794-795, 2007.

Gardner P: Clinical practice: Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med 355:1466-1473, 2006.

Glikman D, et al: Pneumonia and empyema caused by penicillin-resistant Neisseria meningitidis: A case report and literature review. Pediatrics 17:1061-1066, 2007.

Milonovich L: Meningococcemia: Epidemiology, pathophysiology, and management. J Pediatr Health Care 21:75-80, 2007.

Newman L, et al: Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. Clin Infect Dis 44 (Suppl):S84-S101, 2007.

Stephens D: Conquering the meningococcus. FEMS Microbiol Rev 31:3-14, 2007.

Trotter C, Ramsay M: Vaccination against meningococcal disease in Europe: Review and recommendations for the use of conjugate vaccines. FEMS Microbiol Rev 31:101-107, 2007.

Whiley D, et al: Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*: An ongoing challenge. J Mol Diagn 8:3-15, 2006.

Winstead JM, et al: Meningococcal pneumonia: Characterization and review of cases seen over the past 25 years. Clin Infect Dis 30:87-94, 2000.

30

Enterobacteriaceae

Çeviren: I. Pınar Zarakolu Köşker

Enterobacteriaceae ailesi tıbbi olarak önem taşıyan **gram negatif çomakların** en büyük, en heterojen topluluğudur. Kırktan fazla cins ve yüzlerce tür ve alttür tanımlanmıştır. Bu türler biyokimyasal özelliklerine, antijenik yapılarına, DNA-DNA hibridizasyonuna ve 16S rRNA dizilimlerine göre sınıflandırılmışlardır. Bu bakteri ailesi karmaşık görünmesine rağmen aslında çok az tür insanda görülen klinik enfeksiyonlardan sorumludur (Kutu 30-1).

Enterobacteriaceae tüm dünyada toprakta, suda, bitkilerde, insan dahil olmak üzere çoğu hayvanın doğal barsak florasında **sık rastlanan** organizmalardır. Bu bakteriler insanda bakteremilerin %30-35'i, idrar yolu enfeksiyonlarının %70'den fazlası ve intestinal enfeksiyon gibi birçok hastalığın sebebi olabilirler. Bazı organizmalar (örn. *Salmonella* serotip Typhi, *Shigella* türleri, *Yersinia pestis*) **sadece insanda hastalık** yaparken bazıları (örn. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis*) normal kommensal floranın birer elemanı olarak **fırsatçı enfeksiyonlara** neden olurlar. Enterobacteriaceae ailesine ait 3. grup mikroorganizmalar normal kommensal florada bulunan plazmid, bakteriyofaj veya patojenite adacıkları yoluyla (örn. gastroenterit ilişkili *E. coli*) Virülans faktör genlerini kazanan ve patojen hale gelen gruptur. Enterobacteriaceae ile ilişkili enfeksiyonlar hayvan rezervuardan (örn. çoğu *Salmonella* ve *Yersinia* türleri); taşıyıcı insandan (örn. *Shigella* türleri, *Salmonella* serotip Typhi) ya da duyarlı bir bireyde endojen yayılım (örn. *E.coli)* yoluyla bulaşabilir ve vücudun genel olarak her bölgesinde enfeksiyona sebep olabilirler (Şekil 30-1).

Fizyoloji ve Yapı

Enterobacteriaceae ailesi üyeleri orta büyüklükte (0,3-1,0 x 1,0-6,0 µm) gram negatif çomaklardır (Şekil 30-2). Ortak bir antijenik yapıya sahiptirler (**enterobakteriyal ortak antijen**), ya peritrişöz (tüm hücre yüzeyine yayılan) kamçıları ile hareketlidirler ya da hareketsizdirler ve spor oluşturmazlar. Tüm üyeler aerobik ve anaerobik ortamda **(fakültatif anaerob)**, birçok seçici (örn. MacConkey agar) ve seçici olmayan (örn. kanlı agar vb.) besiyerinde hızla ürerler. Enterobacteriaceae'nın ihtiyaç duyduğu besin öğeleri basittir, **glukozu fermente eder**, nitratı indirgerler; katalaz pozitif, **oksidaz negatif**'tirler. Sitokrom oksidaz aktivitesinin olmaması önemli bir özelliktir. Bu özellik basit bir test ile hızlı bir şekilde değerlendirilebilir ve Enterobacteriaceae üyelerinin diğer birçok fermentatif olmayan gram negatif çomaklardan ayırt edilmesine yardımcı olur. Bu kurallara uymayan bazı istisnalar vardır (örn. *Plesiomonas shigelloides* oksidaz pozitiftir, *Klebsiella granulomatis* geleneksel besiyerlerinde üretilemez).

Organizma kolonilerinin değişik besiyeri ortamlarındaki özellikleri Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin tanımlanmasında yardımcı olur. Örneğin **laktozu fermente etme** özelliği (MacConkey agar gibi sık kullanılan laktoz içerikli agarlarda renk değişikliği yaratır) laktozu fermente eden türleri (örn. *Escherichia,Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter* ve *Serratia* türleri; MacConkey agarda pembe-mor koloniler) laktoz fermente etmeyen ya da yavaş fermente eden türlerden (örn. *Proteus, Salmonella, Shigella ve Yersinia* türleri; MacConkey agarda renksiz koloniler) ayırmada kullanılır. Bazı seçici besiyerlerinin içeriğindeki **safra tuzlarına karşı direnç** özelliği bazı enterik patojenleri (*Salmonella, Shigella*) safra tuzu ile inhibe olan kommensal organizmalardan (gastrointestinal kanaldaki gram pozitif ve gram negatif bakteriler) ayırt etmede kullanılır. Bazı Enterobacteriaceae türleri belirgin **kapsül** yapısına sahipken (çoğu *Klebsiella,* bazı *Enterobacter* ve *Escherichia* suşları) diğer suşlarda sadece gevşek bir 'slime' tabaka bulunur.

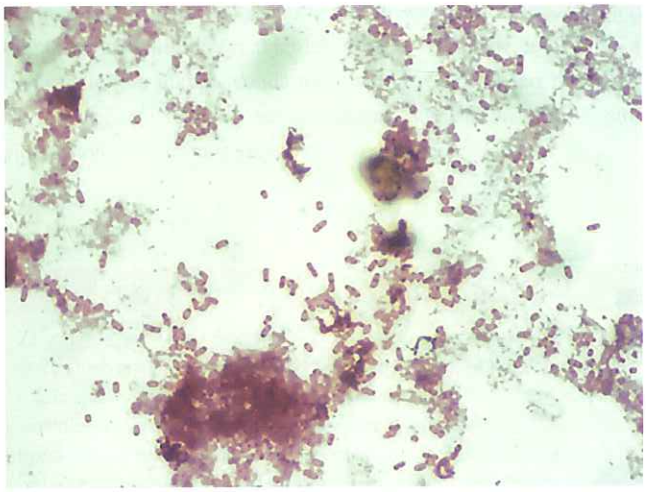
En önemli hücre duvarı antijeni ısıya dayanıklı **lipopolisakkarittir (LPS)** ve 3 komponentten oluşur: en dışta somatik **O polisakkaridi**, tüm Enterobacteriaceae'de ortak olan **kor polisakkaridi** (enterobakteriyel ortak antijen) ve **lipid A** (Şekil 30-3). Kor polisakkaridi bir organizmayı Enterobacteriaceae üyesi yapan önemli bir özelliktir; O

Kutu 30–1. Sık Görülen Önemli Enterobacteriaceae Üyeleri

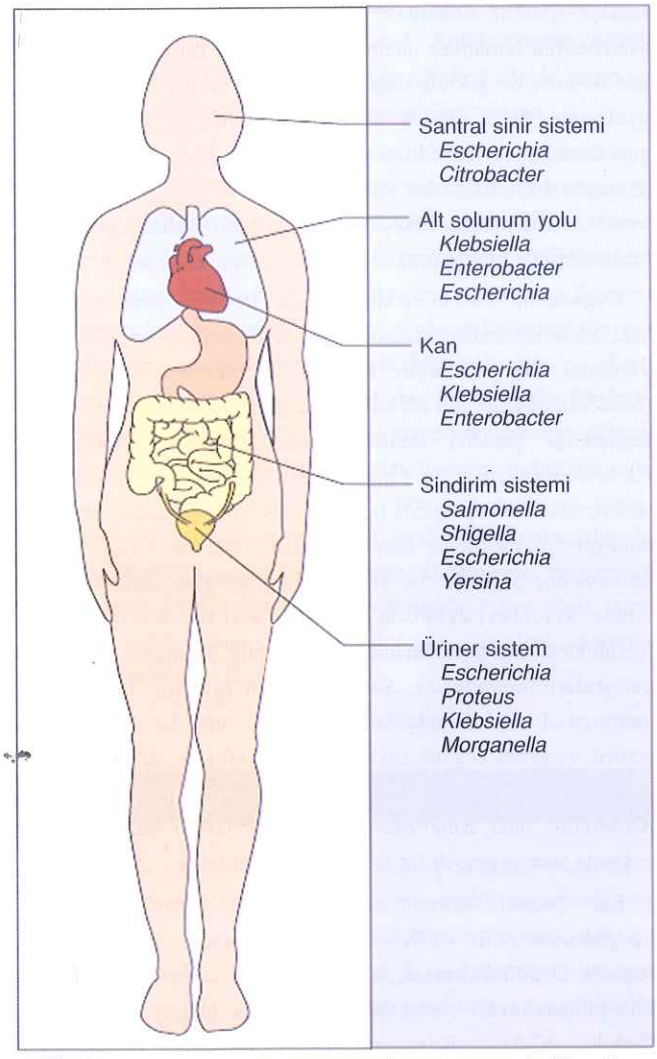
Citrobacter freundii, Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Salmonella enterica
Serratia marcescens
Shigella sonnei, Shigella flexneri
Yersinia pestis, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis

polisakkariti tür içindeki suşları belirlemede epidemiyolojik önem taşır, lipid A endotoksin aktivitesinden sorumlu olup önemli bir virülans faktörüdür.

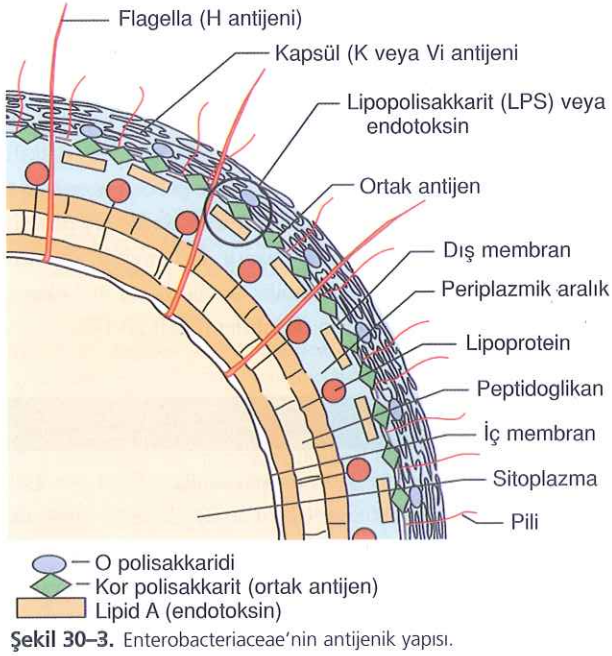
Enterobacteriaceae'lerin epidemiyolojik (serolojik) sınıflandırması major antijen gruplarına göre yapılır: **Somatik O polisakkaridi, kapsüler K antijeni** (tip spesifik polisakkarid) ve **flajellar H proteini**. Spesifik O antijeni birbirine yakın cinsler arasında çapraz reaksiyon verebilmesine rağmen her cinste bulunur (örn. *Salmonella* ile *Citrobacter*, *Escherichia* ile *Shigella*). Antijenler spesifik antikorlar ile aglutinasyon yoluyla belirlenirler. Sıcağa duyarlı K antijeni suşların belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir antijen değildir ancak O antijenin tespitinde zorluk çıkarabilmesi yönünden önemlidir (bazı *Salmonella* suşları için). Organizmanın kaynatılması yöntemi ile K antijeninin ortamdan uzaklaştırılması ile bu problem çözülür. H antijenleri sıcağa duyarlı flajellin proteinleridir, her hücrede yer almayabilirler, antijenik varyasyona uğrayabilirler ve 2 fazda bulunabilirler.



Şekil 30–2. Kan kültüründen izole edilen *Salmonella* Typhi'nin Gram boyalı görüntüsü. Bakterinin uç kısımlarındaki koyu boyanma dikkat çekicidir. Bu "bipolar boyanma" Enterobacteriaceae üyeleri için tipiktir.



Şekil 30–1. Görülme sıklığına göre Enterobacteriaceae üyeleri ile gelişen enfeksiyon bölgeleri.



Şekil 30–3. Enterobacteriaceae'nin antijenik yapısı.

Çoğu Enterobacteriaceae *Klebsiella, Shigella ve Yersinia*'nın sık izole edilen şuşları hariç hareketlidir. Hareketli suşlar peritrişöz **flajellaya** sahiptir. Bazı Enterobacteriaceae'lerin ayrıca fimbriası (pili) vardır, iki farklı genel sınıfa ayrılır: kromozom aracılı fimbria ve konjugatif plazmid ile kodlanan seks pilisi. Kromozom aracılı **fimbria** spesifik konakçı reseptörlerine bağlanma için önemlidir, **seks ya da konjugasyon pilisi** bakteriler arasında genetik bilgi transferinde rol oynar.

Patogenez ve İmmünite

Enterobacteriaceae ailesinin üyelerini tanımlayan çok sayıda virülans faktörü bilinmektedir. Bazıları tüm cinsler için ortaktır (Kutu 30-2), bazıları ise spesifik virülan suşlara özgüdür.

Endotoksin

Endotoksin aerobik ve bazı anaerobik gram negatif bakterilere özgü virülans faktörüdür. Bu toksinin aktivitesi lipopolisakkarit ünitesinin hücre ölümü ile ortaya çıkan **lipid A** komponentine bağlıdır. Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların bazı sistemik belirtileri arasında endotoksin aracılı kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, lökositoz, trombositopeni, disemine intravasküler koagülasyon, ateş, azalmış periferik dolaşım, şok ve ölüm vardır.

Kapsül

Kapsüllü Enterobacteriaceae üyeleri fagositozdan hidrofobik hücre yüzeyini iten hidrofilik kapsül antijenleri ile korunur. Bu antijenler antikorların bakteriye yapışmasını engeller, kötü immünojendirler ve komplemanı aktive etmezler. Ancak eğer hasta kişi kapsüle spesifik antikorlar geliştirirse kapsülün koruyucu rolü zayıflar.

Antijenik Faz Varyasyonu

Kapsüler K ve flajellar H antijenlerinin ekspresyonu organizmanın genetik kontrolü altındadır. Her bir antijen eksprese edilemeyebilir ya da dönüşümlü olarak eksprese edilir (faz varyasyonu). Bu özellik bakterinin antikor aracılı hücre öldürme mekanizmasından korunmasını sağlar.

Kutu 30–2. Enterobacteriaceae'nın Virülans Faktörleri

Endotoksin
Kapsül
Antijenik faz varyasyonu
Tip III sekresyon sistemi
Büyüme faktörlerinin salınımı
Serumun öldürme etkisine direnç
Antimikrobiyal direnç

Tip III Sekresyon Sistemi

Bazı bakteri çeşitleri (*Yersinia, Salmonella, Shigella,* enteropatojenik *Escherichia, Pseudomonas ve Chlamydia*) hedef ökaryotik hücrelere virülans faktörlerinin geçişini sağlayan ortak bir sistem içerirler. **Tip 3 sekresyon** sistemi yaklaşık 20 proteini ile bakterinin virülans faktörlerini ökaryotik hücre ile temas anında hücreye aktaran moleküler bir şırınga olarak düşünülebilir. Virülans faktörleri ve etkileri değişik gram negatif çomaklarda farklı olmasına rağmen genel aktarım mekanizması aynıdır. Bu sistemin yokluğunda bakteri virülansını kaybeder.

Büyüme Faktörlerinin Salınması

Zenginleştirilmiş kültür ortamlarında besinler bakterilere sunulur ancak in vivo ortamda bakteriler birer besin avcısı olmak zorundadır. Demir bakteriler için önemli bir büyüme faktörüdür ancak **hem proteinlerine** (hemoglobin, myoglobin) ya da **demir bağlayan proteinlere** (transferin, laktoferrin) bağlıdır. Bakteriler bunlara kendi rekabetçi **sideroforlarını** ya da demir bağlayan bileşiklerini **(enterobaktin, aerobaktin)** üreterek karşı çıkarlar. Demir aynı zamanda bakterilerin ürettiği hemolizinler yoluyla da salınır.

Serumun Öldürücü Etkisine Direnç

Bazı bakteriler dolaşımdan hızlıca temizlenselerde, sistemik hastalık yapabilen virülan mikroorganizmalar serumun öldürücü mekanizmalarına dirençlidirler. Kapsül bu mekanizmalardan bakteriyi her ne kadar korusa da diğer bazı faktörler kompleman bağlanmasını ve kompleman aracılı savunma mekanizmalarını önlerler.

Antimikrobiyal Direnç

Yeni antibiyotikler geliştirildikçe organizmalarda onlara direnç geliştirebilmektedir. Bu direnç mekanizmaları taşınabilen plazmidler aracılığıyla olur ve cinsler, türler ve hatta bakteri aileleri arasında bile değiş tokuş olabilirler.

Escherichia coli (Kutu 30–3)

Escherichia coli Escherichia cinsinin en önemli ve en sık görülen üyesidir. Bu organizma gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit ve sepsis gibi birçok hastalık ile ilişkilidir. Çok sayıda

Kutu 30–3. Özet: *Escherichia coli*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Gram-negatif, fakültatif anaerob çomaklar
Fermenter; oksidaz negatif
Lipopolisakkarid yapı dış somatik O polisakkaridi, kor polisakkaridi (ortak antijen) ve lipid A (endotoksin) yapılarından oluşur
Virülans-bakınız Kutu 30.2; Tablo 30-1
En az 5 farklı patojenik grup gastroenterite neden olmaktadır (EPEC, ETEC, EHEC, EIEC, EAEC); sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde görülmelerine rağmen EHEC ABD'de hemorajik kolit (HK) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS)'un önemli bir etkenidir.
Ekstraintestinal enfeksiyonlar bakteremi, neonatal menenjit, üriner sistem enfeksiyonları, karın-içi enfeksiyonlardır.

Epidemiyoloji

Gastrointestinal sistemin sık görülen, aerob, gram negatif çomaklarıdır
Birçok enfeksiyon endojen (hastanın mikrobiyal florası) kaynaklı olmakla birlikte gastroenterit oluşturan suşlar ekzojen kaynaklıdır

Tanı

Organizmalar kültür ortamında hızla ürerler
Enterik patojenler (EHEC dışındakiler) sadece referans veya araştırma laboratuvarlarında saptanırlar

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Enterik patojenler yaygın enfeksiyon gelişmediği sürece semptomatik olarak tedavi edilirler
Antibiyotik tedavisinde in vitro duyarlılık testlerine ihtiyaç vardır
Uygun enfeksiyon-kontrol önlemleri hastane kaynaklı enfeksiyonların azaltılmasında önem taşır (antibiyotik kullanımının kısıtlanması, gereksiz üriner kateter kullanımının önlenmesi)
Hijyen koşullarının yüksek bir standartta sağlanması gastroenterit yapan suşlarla karşılaşma riskini azaltmaktadır
Et ürünlerinin iyi pişirilmesi EHEC enfeksiyonu riskinin azaltılmasında önemlidir

suş hastalık yapabilir ancak bazı serotiplerin (*E.coli* O157 en fazla hemorajik kolit yapan etkendir) virülansı daha fazladır.

Patogenez ve İmmünite

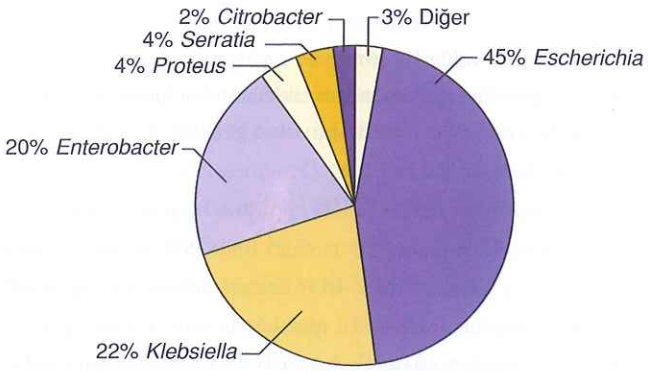
E. coli geniş bir virülans faktörü yelpazesine sahiptir (Tablo 30-1). Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin sahip oldukları genel faktörlere ek olarak 2 genel kategoride sınıflanabilecek bazı özel virülans faktörlerine de sahiptir: adhezinler ve ekzotoksinler. İlerleyen bölümlerde bu faktörlerin fonksiyonları ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Epidemiyoloji

Gastrointestinal kanalda çok sayıda *E. coli* vardır. Her ne kadar bu bakteriler fırsatçı patojen olsalar da barsak perfore olup bakteri peritona geçtiği zaman çoğu *E. coli* gastrointestinal ve ekstraintestinal hastalık yapabilir. Bu özellikleri plazmid aracılı, patojenite adacığı ya da bakteriyofaj DNA'sı kökenli özel virülans faktörü edinmelerine bağlıdır. *E. coli*'nin patojen olarak etkinliği şu faktörlerle açıklanabilir: (1) Sepsiste en sık izole edilen gram negatif bakteridir (Şekil 30-4). (2) Toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının %80'den fazlasının ve çoğu hastanede kazanılmış idrar yolu enfeksiyonunun etkenidir. (3) Gelişmekte olan ülkelerde en önemli gastroenterit etkenlerinden biridir. Neonatal menenjit ve gastroenterit dışındaki tüm enfeksiyonlar endojendir, kişinin normal florasındaki *E. coli* suşları savunma mekanizmaları ortadan kalkarsa virülan hale gelebilir.

Tablo 30–1. *E.coli*'nin Virülans Faktörleri

Bakteri	Adhezinler	Ekzotoksinler
ETEC	Kolonizasyon faktör antijenleri (CFA/I, CFA/II, CFA/III)	Isıya duyarlı toksin (LT-1); Isıya dayanıklı toksin (STa)
EPEC	"Bundle-forming pili" (Bfp); intimin	
EAEC	Aggregatif adherence fimbria (AAF/I, AAF/II, AAF/III)	Enteroaggregatif ısıya dayanıklı toksin (EAST); Plazmid tarafından kodlanan toksin (Pet)
EHEC	Bfp; intimin	Shiga toksin (Stx-1, Stx-2)
EIEC	İnvasiv plasmid antijen (Ipa)	Hemolizin (HlyA)
Üropatojenler	P pili; fimbri	



Şekil 30–4. Bakteremi ile ilişkili Enterobacteriaceae insidansı. *(Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri.*

Klinik Hastalıklar

Gastroenterit

Gastroenterit yapan *E.coli* suşları 5 büyük gruba ayrılır: enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), enteropatojenik *E.coli* (EPEC), enteroagregatif *E.coli* (EAEC), enterohemorajik *E.coli* (EHEC) *ve* enteroinvaziv *E.coli* (EIEC) (Tablo 30-2). İlk 3 grup ince barsağı tutan sekretuvar diyare yaparken, son 3 grup primer olarak kalın barsağı tutmaktadır.

ETEC

Enterotoksijenik *E. coli* hastalıkları en sık gelişmekte olan ülkelerde görülür (tahmini yılda 650 milyon vaka). ABD'de yılda yaklaşık 80.000 vaka seyahat etmiş kişilerden bildirilir, hastalık nativ Amerikan populasyonunda endemiktir. Enfeksiyonlar sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda ya da bu bölgelere seyahat edenlerde görülür. Hastalık için inokülum miktarı fazladır bu nedenle hastalık daha çok **dışkı ile kontamine gıda ve su yolu ile bulaşır**. Kişiden kişiye bulaş yoktur. ETEC'in neden olduğu sekretuvar diyarenin inkübasyon süresi 1-2 gündür ve yaklaşık 3-5 gün sürer. Semptomlar (sulu diyare ve abdominal kramplar; bulantı-kusma daha nadir görülür) koleraya benzerdir ancak özellikle erişkinlerde olduğu gibi çok daha hafiftir. Barsak mukozasında ne histolojik değişiklikler ne de inflamasyon bulgusu görülmez.

ETEC 2 sınıf enterotoksin üretir: **sıcağa dirençli toksin** (LT-I ve LT-II ile **sıcağa duyarlı toksin** (STa ve STb). LT-II insanda hastalık ile ilişkili değildir ancak LT-II fonksiyonel ve yapısal olarak kolera toksinine benzer (Bölüm 31'e bakınız) ve insanda hastalık yapar. Bu toksin bir A subünitesi ve beş adet birbirinin aynı olan B subünitesinden oluşur. B subünitesi kolera toksini (GM1 gangliosid) ile aynı reseptöre bağlanmanın yanı sıra ince barsakta epitel hücrelerinin yüzey glikoproteinlerine de bağlanır.

Endositoz sonrası LT-I'in A subünitesi vakuol membranından geçer. Bu ünitenin adenozin difosfat (ADP)-riboziltransfreaz aktivitesi vardır ve adenilat siklazı düzenleyen membran proteinine (Gs) bağlanır. Net etki **siklik adenozin monofosfat (cAMP)** düzeyinin **artması** ile birlikte klor sekresyonun artması ve sodyum ile klor emiliminin azalmasıdır. Bu değişiklikler

Tablo 30–2. *E. coli* İle Gelişen Gastroenteritler

Organizma	Etkilenen bölge	Hastalık	Patogenez
Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)	İnce barsak	Turist diyaresi; gelişmiş ülkelerde infant diyaresi, sulu diyare, kusma, kramplar, bulantı, ateş	Plazmid kontrolünde ısıya dayanıklı/dayanıksız enterotoksinler sıvı-elektrolit aşırı salınımını arttırır
Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)	İnce barsak	Gelişmemiş ülkelerde infant diyaresi; sulu diyare ve kusma, dışkıda kan görülmez	Plazmid kontrolünde, normal mikrovilus yapısının bozulması ile gelişen A/E histopatolojisi malabsorbsiyon ve diyare ile sonuçlanır
Enteroagregatif *E. coli* (EAEC)	ince barsak	Gelişmemiş ülkelerde infant diyaresi; turist diyaresi, sulu ishal, kusma, dehidratasyon,. ateş	Plazmid kontrolünde, çomakların agregatif tutunması, mikrovilluslarda kısalma, mononükleer infiltrasyon ve hemoraji, sıvı emiliminde azalma
Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)	Kalın barsak	Sulu ishali takiben kanlı ishal (hemorajik kolit) abdominal kramplar, ateş çok az ya da yok; HUS'a ilerleyebilir	Sitotoksik Shiga toksinleri (Stx-1, Stx-2) kontrolünde protein sentezinin bozulması; A/E leżyonları ile intestinal mikrovillus harabiyeti, emilimin azalması
Enteroinvazif *E. coli* (EIEC)	Kalın barsak	Gelişmekte olan ülkelerde görülür; ateş, kramplar, sulu diyare, dizanteriye dönüşebilir.	Plazmid kontrolünde barsak epitel hücrelerinin invazyon ve harabiyeti

kendisini sulu diyare ile gösterir. Toksin aynı zamanda prostaglandin sekresyonu ile inflamatuar sitokin salınımını artırır, bu durum daha da fazla sıvı kaybına yol açar.

İnsanda hastalık yapan STb değil STa'dır. ST küçük, monomerik peptittir, transmembran guanilat siklaz reseptörüne bağlanır, **siklik guaniozin monofosfatta (cGMP) artışa** yol açarak sıvı kaybına sebep olur. LT-I ve STa **genleri transfer edilebilen** bir **plazmid** ile kodlanır, bu aynı zamanda **kolonizasyon faktörü adhezinleri (CFA/I, CFA/II, CFA/III)** için gerekli genleri taşır. Bu kolonizasyon faktörleri spesifik konakçı membran glikoprotein reseptörlerini tanıyan fimbrialardır (konakçı spesifitesini sağlarlar). Hem toksin hem de kolonizasyon faktörleri hastalık oluşumu için şarttır. Sıcağa dirençli toksin tarafından oluşturulan hastalık hali ile sıcağa duyarlı toksinin yaptığı hastalık klinik olarak birbirinden ayrılamaz.

EPEC

Enteropatojenik *E. coli* diyareli hastalıkla ilişkilendirilmiş ilk *E. coli*'dir ve **yoksul ülkelerde infant diyaresinin en önemli sebebidir**. Hastalık gelişmiş ülkelerde kreşlerdeki salgınlar ve erişkin ve büyük çocuklar haricinde tahminen gelişmiş immüniteye bağlı olarak nadirdir. ETEC'in yarattığı hastalığın aksine EPEC **kişiden kişiye bulaşabilir**; enfektif doz miktarı düşüktür. Hastalık **sulu diyare** ile karakterizedir, ciddi ve uzun süreli olabilir. Ateş ve kusma eşlik edebilir.

Enfeksiyon bakterinin ince barsak epiteline yapışması ile başlar ve mikrovillus harabiyeti ile devam eder **(attachment/effacement [A/E] histopatolojisi)**. Bakterilerin toplanması ve epitelyum hücre yüzeyinde mikrokoloni oluşturması plazmid ile kodlanan **'bundle forming pili (BFP)'** aracılığıyla olur. Hücreye bağlanmada bunu izleyen basamaklar **'enterosit effacement patojenite adacığı lokusunda (LEE)'** bulunan genler tarafından kontrol edilir. Kırktan fazla geni içeren bu ada konakçı hücresine yapışma ve hasardan sorumludur. BFP tarafından başlatılan hafif dereceli yapışmayı takiben bakterinin tip III sekresyon sistemi tarafından konakçı hücresine aktif protein sekresyonu gerçekleşir. **Translöke intimin reseptör (Tir)** adı verilen bir protein epitelyum hücre membranına takılır ve dış membran bakteriyel adhezini, **intimin** için bir reseptör görevi görür. İntimin proteininin Tir'e bağlanması aktin polimerizasyonuna ve bağlı olan bakterinin altında sitoskeletal yapıların toplanmasına yol açar; bu hücre yüzey bütünlüğünün kaybına ve sonuçta hücre ölümüne sebep olur.

EAEC

Enteroagregatif *E. coli* gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelere seyahat edenlerde persistan diyare etkeni olarak infantlarda dehidratasyona yol açması ile bilinir. EAEC'ye bağlı gastroenterit salgınları Amerika Birleşik Devletleri'nden, Avrupa'dan ve Japonya'dan da bildirilmiştir ve bu organizma gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı diyaresinin önemli etkenlerinden biridir. Bu bakteri **kronik diyare** ve çocuklarda **büyüme geriliği** ile ilişkili birkaç bakteriden biridir.

Bu bakteri 'stacked-brick (tuğla yığını)' yapısında otoaglütinasyon yapması ile tanınır. Bu EPEC'in mikrokoloni oluşturmasına yardımcı olan BFP benzeri adhezinler **'agregatif yapışma fimbriası I (AAFI)'** aracılığıyla olur. Başka agregatif yapışma fimbriaları (AAF/II, AAF/III) da tanımlanmıştır. EAEC barsak yüzeyine yapıştıktan sonra mukus sekresyonu artırılır, bu kalın bir biyofilm tabakası oluşturur. Bu tabaka bakteriyi antibiyotiklerden ve fagositik hücrelerden korur. Ek olarak 2 grup toksin EAEC ile ilişkilidir: **'enteroagregativ heat stable toksin (EAST)'** ve **'plazmid ile kodlanan toksin (PET)'**. EAST sıvı sekresyonunu artırır ve ETEC'in sıcağa dirençli toksini ile antijenik olarak benzerdir. PET de sıvı sekresyonunu artırır.

EHEC (Klinik Olgu 30-1)

Enterohemorajik *E. coli* gelişmiş ülkelerde hastalık yaptığı sık görülen suşlardır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 ölüm ve 73.000 enfeksiyona sebep oldukları tahmin edilmektedir. EHEC hastalığı en sık sıcak aylarda görülür ve en fazla insidans 5 yaş altı çocuklardadır. Çoğu enfeksiyon az pişmiş biftek ya da diğer et ürünleri, su, pastörize olmayan süt ve meyve suları, ıspanak gibi pişmemiş sebzeler ve meyveler yoluyla bulaşır. Kişiden kişiye bulaş mümkündür, **100'den az bakterinin alınması enfeksiyon için yeterlidir**.

EHEC'e bağlı enfeksiyonlar hafif şiddetli komplike olmayan diyareden ciddi abdominal kramplar ve kanlı ishal ile giden **hemorajik kolite** kadar geniş bir yelpazede görülür. İlk olarak 3-4 günlük inkübasyon periyodundan sonra karın ağrısı ile birlikte diyare başlar. Vakaların yarısında kusma görülür, ancak ateş genellikle yoktur. Başlangıçtan sonra 2 gün içinde vakaların %30 ile 65'inde ciddi karın ağrısı ile birlikte kanlı ishal görülür. Çoğu

Klinik Olgu 30–1. Çok Merkezli EHEC Enfeksiyonu Salgını

Yıl 2006'da *Escherichia coli* O157 geniş kapsamlı, birçok merkezde birden görülen bir gastroenterit salgınına sebep olmuştur. Bu salgın 18 günlük takip süresince 25 merkezde 173'ten fazla vakada bakteri ile kontamine ıspanak yenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu salgında %50'den fazla vakada hospitalizasyon gerekli olmuş, %16'sında HÜS gelişmiş ve 1 vaka ölüm ile sonuçlanmıştır. Kontamine ıspanak marketlerden toplatılarak salgının durması sağlanmıştır. Bu durum her ne kadar bulaş az miktarda olsa bile kontamine bir yiyecek ile EHEC gibi virülan bir organizmanın nasıl geniş bir salgın yaratabileceğinin bir göstergesidir.

tedavi edilmemiş bireyde 4-10 gün sonra tam remisyon izlenir. Akut böbrek yetmezliği, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterize **hemolitik üremik sendrom (HÜS)** 10 yaşından küçük çocukların %5 ile 10'unda bir komplikasyon olarak görülür. Çoğu tedavi edilmemiş bireyde 4-10 gün sonra semptomlar düzelir. HUS'ta ölüm vakaların %3-5'inde görülebilir, %30 kadar HUS vakasında ciddi sekel (böbrek hastalığı, hipertansiyon, SSS bulguları) kalabilir.

EHEC'in en sık suşu serotip O157:H7'dir. Bu suş EPEC'ten evrimleşmiş bir klon olup **'attachment/effacement'** özelliklerine ek olarak Shiga toksine (Stx-1, Stx-2 ya da her ikisi de) sahiptirler. Stx-1 *Shigella dysenteriae*'nın (dolayısıyla ismin kaynağı) Shiga toksini ile aynıdır. Stx-2 %60 homolojiye sahiptir. Her iki toksin de lizojenik bakteriyofajlardan kazanılmıştır. Her ikisinin de bir A subunitesi ve konakçı hücresine spesifik bir glikoproteine (globotriaosilseramit, GB3) bağlanan beş B subunitesi vardır. Barsak villusları ve renal endotel hücrelerinde yüksek oranda GB3 reseptörü bulunur. A subunitesi hücre içine girdikten sonra iki farklı moleküle ayrışır, A1 fragmanı 28S ribozomal ribonükleik asite (rRNA) bağlanır ve protein sentezini duraklatır. Hem Shiga toksini sentezleyen hem de yapışma ve yaklaşma yeteneği olan EHEC suşları sadece toksin sentezleyen suşlardan daha virülandır.

HÜS özellikle glomerüler endotel hücrelerine hasar veren Stx-2 yapımı ile ilişkilidir. Endotel hücre hasarı trombosit aktivasyonuna ve trombin birikimine yol açar, bu sonuçta glomerüler filtrasyonu azaltır ve akut renal yetmezlik yapar. Shiga toksini ayrıca inflamatuar sitokinlerin (tümor nekroz faktörü [TNF]-γ, interlökin [II]-6) salınımını artırarak GB3 ekspresyonunu da artırır.

EIEC

Enteroinvaziv *E. coli* ABD'de nadir görülür ve gelişmekte olan ülkelerde de nadirdir. Patojenik suşları az sayıda O serotipi ile kısıtlıdır: O124, O143 ve O164. Bu suşlar fenotipik ve patojenik özellikleri ile *Shigella* ile benzerdir. Bakteriler kolon epiteline invazyon yapma ve zarar verme yetisine sahiplerdir, bu nedenle sulu diyare yaparlar. Vakaların az bir kısmında ateş, abdominal kramplar ve dışkı örneklerinde kan ve lökosit ile karakterize dizanterik hastalık görülür.

Plazmid üzerinde yerleşmiş bir grup gen (***pInv* genleri**) kolon epiteline invazyondan sorumludur. Bakteri daha sonra fagositik vakuolü eritir ve hücre sitoplazmasında çoğalır. Sitoplazma içinde ve komşu hücrelere hareket aktin filamanları ile kontrol edilir (*Listeria* da olduğu gibi). Bu inflamatuar infiltrasyon ile epitel hücresine zarar verme kolonik ülserasyona yol açabilir.

Ekstraintestinal Enfeksiyonlar

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU

Çoğu idrar yolu enfeksiyonu etkeni gram negatif çomak bakteri kolondan köken alır, üretrayı kontamine eder, yukarı mesaneye yayılır, böbreğe ya da prostata ulaşabilir. Çoğu *E. coli* suşu idrar yolu enfeksiyonu yapabilse de hastalık bazı spesifik serotipler ile daha sıktır. Bu bakteriler, mesaneyi ve üst üriner sistemi kaplayan hücrelere tutunmayı sağlayan **adhezinlere** (öncelikle P pilisi, AAF/I, AAF/III ve Dr) sahip olmaları (idrar ile birlikte atılmayı önler) ve eritrositler ile diğer hücre tiplerini eriten **hemolizin HlyA** üretmeleri nedeniyle virülandırlar.

NEONATAL MENENJİT

E.coli ve grup B streptokoklar 1 aydan küçük infantlarda SSS enfeksiyonlarının çoğunun nedeni olan organizmalardır. *E. coli* suşlarının yaklaşık %75'i **K1 kapsüler antijene** sahiptirler. Bu serogrup ayrıca gebe kadınların ve yeni doğmuş infantların gastrointestinal sistemlerinde sıklıkla bulunur. Ancak bu serogrubun yenidoğanlarda nasıl hastalık yaptığı anlaşılamamıştır.

SEPTİSEMİ

Tipik olarak *E. coli* gibi gram negatif çomaklara bağlı septisemiler, idrar yolu ya da gastrointestinal kanal kökenlidir (intraabdominal enfeksiyona yol açan intestinal perforasyon). İmmün yetmezliği olan bireylerde ve primer enfeksiyonun abdomende ya da santral sinir sisteminde olduğu vakalarda *E. coli* septisemisinin mortalitesi yüksektir.

Salmonella (Kutu 30-4)

Salmonella cinsinin taksonomik sınıflaması problemlidir. DNA homoloji çalışmaları, en önemli izolatların *Salmonella enterica* türüne ait olduğunu göstermiştir. Sadece bu tür için 2500'den fazla ayrı serotip tanımlanmıştır; ancak bu serotipler (örneğin *Salmonella typhi*, *Salmonella chloerasuis*, *Salmonella typhimurium* ve *Salmonella enteritidis*) sıklıkla ayrı bir tür olarak listelenirler. Bu isimlendirme yanlıştır. Örneğin doğru terminoloji şöyledir: "*Salmonella enterica*, serovar. Typhi". Karışıklığı önlemek ve tarihi terimleri korumak amacıyla, ayrı serotipler, artık serotip adı büyük harfle ve italik olmayarak yazılmaktadır. Örneğin *Salmonella enterica*, serovar. Typhi sıklıkla "*Salmonella* Typhi" olarak adlandırılmaktadır.

Kutu 30–4. Özet: *Salmonella*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Gram-negatif, fakültatif anaerobik çomaklar
Fermenter; oksidaz negatif
Lipopolisakkarid yapı dış somatik O polisakkaridi, kor polisakkaridi (ortak antijen) ve lipid A (endotoksin) yapılarından oluşur
2500'den fazla serotip
Virülans-Kutu 30-2'ye bakınız; fagositik vezikül içinde aside dirençli
Makrofajlar içinde sağ kalabilir ve barsaklardan vücudun diğer kısımlarına yayılabilir
Hastalıklar: enterit (ateş, bulantı, kusma, kanlı ya da kanlı olmayan ishal, abdominal kramplar); enterik ateş (tifoid ateş, paratifoid ateş); bakteriyemi (En sık *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi, *Salmonella* Cholerasuis ile görülür.); asemptomatik kolonizasyon (birincil olarak *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi ile)

Epidemiyoloji

Enfeksiyonların çoğu, kontamine olmuş gıda ürünlerinin yenmesi ile gelişir (En sık enfeksiyon kaynağı kümes hayvanlarının eti, yumurta ve süt ürünleridir)
Çocuklarda doğrudan fekal-oral bulaş
Salmonella Typhi ve *Salmonella* Paratyphi mutlak insan patojenidir (Başka rezervuarı yoktur); bu enfeksiyonlar insandan insana geçer; sıklıkla asemptomatik uzun dönem kolonizasyon olur.
Enfeksiyon için risk altındaki bireyler, uygun pişirilmemiş kümes hayvanı eti ya da yumurta yiyen, gastrik asit düzeyleri azalmış hastalar ve immün sistemi baskılanmış hastaları içerir.
Enfeksiyon dünya çapında görülür, özellikle yılın ılık mevsimlerinde

Tanı

Dışkı örneklerinden izolasyon, seçici vasat kullanımını gerektirir.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Enterit için antibiyotik tedavisi önerilmez çünkü hastalık süresini uzatabilir.
Salmonella Typhi, *Salmonella* Paratyphi ile ya da diğer organizmalar ile gelişen yaygın enfeksiyonlar mutlaka uygun bir antibiyotik (in vitro duyarlılık testlerine göre seçilir) ile tedavi edilmelidir; florokinolonlar (örneğin siprofloksasin), kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol ya da geniş spektrumlu bir sefalosporin kullanılabilir. Enfeksiyonların çoğu kümes hayvanlarının eti ve yumurtanın uygun hazırlanması (tamamen pişirilmesi) ve diğer gıdaların pişmemiş kümes hayvanları eti ile kontaninasyonunun önlenmesi sayesinde kontrol altına alınabilir.
Salmonella Typhi ve *Salmonella* Paratyphi taşıyıcıları saptanmalı ve tedavi edilmelidir.
Salmonella Typhi için aşılama endemik alanlara seyahat edenlerin hastalık riskini azaltabilir.

Patogenez ve İmmünite

Salmonellalar, alındıktan ve mideyi geçtikten sonra **ince barsak** mukozasına yapışır ve Peyer plaklarında bulunan **M (mikrokıvrım) hücreleri** ve enterositlerin içine girer. Bakteri çoğaldıkları bir endositik vakül içinde yer alır. Bakteri ayrıca sitoplazma boyunca taşınabilir ve kan ya da lenfatik dolaşıma salınabilir. Yapışma, hücre içine girme ve replikasyon birincil olarak bakteri kromozumda bulunan iki büyük gen kümesi (patojenisite adaları, PAA I) tarafından kontrol edilir. **Patojenisite adası I (PAA I)**, *Salmonella*'nın saldığı invazyon proteinleri (Ssps) ve proteinleri konakçı hücresine enjekte eden tip III sekresyon sistemini kodlar. **Patojenisite adası II (PAA II)**, bakterinin konakçı immün sisteminden kaçmasına izin veren ve bu fonksiyon için ikinci bir tip III sekresyon sisteminin genlerini içerir. Pek çok enfeksiyonda inflamatuar yanıt, enfeksiyonu gastrointestinal kanalda sınırlar, prostaglandinlerin salınımını sağlar, cAMP ve aktif sıvı sekresyonunu uyarır.

Epidemiyoloji

Salmonella, kümes hayvanları, sürüngenler, çiftlik hayvanları, kemiriciler, evcil hayvanlar, kuşlar dahil hemen tüm hayvanlar ve insanlarda kolonize olabilir. Hayvandan hayvana geçiş ve *Salmonella* ile kontamine olmuş yem kullanmak **hayvan rezervuarı** oluşturmaktadır. *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi gibi serotipler yüksek oranda **insana adapte olmuştur** ve insan olmayan konakçıda hastalık yapmazlar. Diğer *Salmonella* serotipleri (örneğin *Salmonella* Cholerasuis) hayvanlara adapte olmuşlardır ve hayvanları enfekte ettiklerinde ciddi hastalığa yol açabilirler. Ayrıca diğer *Salmonella* serotiplerinin aksine, insana yüksek oranda adapte olmuş suşlar (*Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi) safra kesesinde sağ kalabilir ve kronik taşıyıcılık oluşturabilirler. Son olarak pek çok *Salmonella* suşu konakçı özgüllüğüne sahip değildir ve hem insanlarda hem de insan dışı konakçıda hastalığa yol açabilirler.

Enfeksiyonların çoğu kontamine gıda ürünlerinin **yenmesi** ya da doğrudan fekal–oral bulaş ile oluşur. Enfeksiyonun insidansı yaz ve sonbahar aylarında en yüksek, açık hava sosyal

toplantılarda kontamine yiyeceklerle enfekte olan 5 yaşından küçük çocuklarda ve 60 yaş üzerindeki erişkinlerdedir. İnsan enfeksiyonunun en sık kaynakları kümes hayvanlarının **eti, yumurta, süt ürünleri** ve kontamine çalışma alanlarında (örneğin pişmemiş kümes hayvanlarının etinin hazırlandığı kesme tahtaları) hazırlanmış gıdalardır. ABD'de her yıl 1.4 milyondan fazla tifo olmayan *Salmonella* enfeksiyonu ve 600'den fazla ölüm tahmin edilmesine rağmen 2005'te yaklaşık 45.000 tifo olmayan *Salmonella* enfeksiyonu rapor edilmiştir. *Salmonella* Typhi enfeksiyonları, enfekte gıda işleyicileri tarafından kontamine edilmiş su ve yiyeceklerin yenmesi ile olur. Hayvan rezervuarı yoktur. ABD'de yılda ortalama 350 *Salmonella* Typhi enfeksiyonu rapor edilir, bunların çoğu yabancı ülkeye seyahat sırasında kazanılır. Aksine dünya çapında, yılda 21 milyon *Salmonella* Typhi enfeksiyonu ve 200.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık riski, gelişmekte olan ülkelerde yoksulluk içinde yaşayan çocuklarda en yüksektir.

Salmonella Typhi enfeksiyonları için enfeksiyöz doz düşüktür, bu nedenle insandan insana yayılım sıktır.Aksine pek çok diğer *Salmonella* serotipleri ile semptomatik hastalık oluşabilmesi için bol inoküluma (örneğin 10^6 -10^8 bakteri) ihtiyaç vardır. Eğer kontamine olmuş gıda uygun olmayan şeklide saklanırsa (örneğin oda sıcaklığında bekletilirse) organizma çoğalarak bu yoğun miktara ulaşabilir. Yaş, immünsupresyon ya da altta yatan hastalık (lösemi, lenfoma, orak hücre hastalığı) ya da düşük gastrik asidite nedeni ile hastalık riski yüksek olan kişilerde enfeksiyöz doz daha düşüktür.

Klinik Hastalıklar

Salmonella enfeksiyonunun dört şekli gastroenterit, septisemi, enterik ateş ve asemptomatik kolonizasyon bulunmaktadır.

Gastroenterit

Gastroenterit ABD'de **salmonellozisin en sık görülen şeklidir**. Semptomlar kontamine gıda ya da suyun tüketiminden 6 ile 48 saat sonra görülmekte olup, ilk bulgular **bulantı, kusma** ve **kansız ishalden** oluşmaktadır. Ateş, abdominal kramplar, myalji ve baş ağrısı da sıktır. Hastalığın akut halinde kolon tutulumu gösterilebilir. Kendiliğinden düzelmeden önce semptomlar 2 gün ile 1 hafta kadar devam edebilir.

Septisemi

Salmonella Typhi, *Salmonella* Paratyphi ve *Salmonella* Cholerasuis enfeksiyonları daha sık bakteriyemik döneme yol açsalar da tüm *Salmonella* türleri bakteriyemi yapabilir. *Salmonella* bakteriyemi riski pediatrik, geriatrik ve immün sistemi baskılanmış (HIV enfeksiyonu, orak hücre hastalığı ve konjenital immün yetmezlikler) hastalarda daha yüksektir. *Salmonella* bakteriyemisinin klinik özellikleri diğer gram negatif bakteriyemilere benzer; ancak %10 kadar hastada lokal süppüratif enfeksiyonlar (osteomyelit, endokardit, artrit gibi) gelişebilir.

Klinik Olgu 30–2. *Salmonella* Typhi Enfeksiyonu

Scully ve ark. (N Engl J Med 345:201-205, 2007) Boston Hastanesi'ne başvuran amoksisiline ya da asetaminofen ya da ibuprofen'e yanıt vermeyen persistan ateş öyküsü olan 25 yaşında son 11 gündür Amerika Bileşik Devletler'e seyahat etmiş bir Filipinli kadın bildirmişlerdir. Fizik muayenesinde ateşli olan hastanın palpe edilebilen karaciğeri, karın ağrısı ve anormal idrar analizi saptanmıştır. Hastaneye başvuru ile birlikte kan kültürleri alınmış ve ertesi gün *Salmonella* Typhi üremesi saptanmıştır. Organizma florokinolonlara duyarlı olduğundan tedavide kullanılmıştır. Dört gün içinde ateşi düşen hasta Filipinlere dönmek üzere taburcu edilmiştir. Tifo ateşi, çok ciddi, hayatı tehdit edici bir hastalık olabilmesine rağmen bu kadında olduğu gibi başlangıçta kendini özgül olmayan semptomlarla gösterebilmektedir.

Enterik Ateş (Klinik Olgu 30-2)

Salmonella Typhi **tifo ateşi** olarak adlandırılan ateşli bir hastalık oluşturur. **Paratifo ateşi** olarak adlandırılan, hastalığın daha hafif bir şekli *Salmonella* Paratyphi A, *Salmonella* Schottmuelleri (önceden *Salmonella* Paratyphi B) ve *Salmonella* Hirschfeldii (önceden *Salmonella* Paratyphi C) tarafından oluşturulur. Diğer Salmonella serotipleri nadiren benzer bir sendroma yol açar. Enterik ateşten sorumlu bakteriler, barsakların yüzey hücrelerinden geçerler ve makrofajlar tarafından yakalanırlar. Karaciğer, dalak ve kemik iliğine taşındıktan sonra çoğalırlar. Bakterinin alımından 10-14 gün sonra hastalar yavaş yavaş artan ateş ile birlikte baş ağrısı, myalji, yorgunluk ve iştahsızlık gibi özgül olmayan şikayetlere sahiptirler. Bu semptomlar 1 hafta ya da daha uzun sürer, sonrasında gastrointestinal semptomlar başlar. Bu siklus, başlangıç bakteriyemik fazı takiben safra kesesi kolonizasyonu ve barsakların renefeksiyonuna karşılık gelir. Enterik ateş ciddi bir klinik hastalıktır ve hastalığın endemik olduğu gelişmekte olan ülkelere yakın zamanda seyahat etmiş olan ateşli hastalarda mutlaka düşünülmelidir.

Asemptomatik Kolonizasyon

Tifo ve paratifo ateşinin oluşmasında sorumlu *Salmonella* suşları insanda kolonize olmaya devam edebilir. Semptomatik hastalık sonrasında 1 yıldan fazla **kronik kolonizasyon** %1-5 hastada gelişir, pek çok hastada safra kesesi rezervuardır. Diğer *Salmonella* türleri ile kolonizasyon hastaların %1'inden azında görülür ve insan enfeksiyonlarının önemli bir kaynağını oluşturmaz.

Shigella (Kutu 30-5)

Teknik olarak doğru olmasa da sıklıkla kullanılmakta olan *Shigella* taksonomik sınıflaması basittir. Kırk beşten fazla O antijen temelli serogrup içeren 4 tür tanımlanmıştır: *S. dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* ve *Shigella sonnei*. Ancak DNA

Kutu 30–5. Özet: *Shigella*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Gram-negatif, fakültatif anaerob çomak
Fermenter; oksidaz negatif
Lipopolisakkarid, somatik O polisakkaridi, kor polisakkaridi (ortak antijen) ve lipid A (endotoksin) içerir
Dört tür tanımlanmıştır: *S. sonnei* gelişmiş ülkelerdeki enfeksiyonların çoğundan; *S. flexneri* gelişmekte olan ülkelerdeki enfeksiyonlardan; *S. dysenteriae* en ciddi enfeksiyonlardan sorumludur; *S. boydii* çok sık izole edilmez.
Virülans- Kutu 30-2'ye bakınız; *S. dysenteriae* tarafından üretilen ekzotoksin (Shiga toksin) protein sentezini bozar ve endotel hasarına yol açar.
Hastalık- hastalığın en sık şekli gastroenterittir (shigellozis), başlangıçta sulu ishal 1-2 gün içinde abdominal kramplar ve tenesmusa (kanlı ya da kansız dışkı) ilerler; hastalığın ciddi şekli *S. dysenteriae* tarafından oluşur (bakteriyel dizanteri); hastaların az bir kısmında asemptomatik taşıyıcılık gelişir (ilerideki enfeksiyonlar için rezervuar)

Epidemiyoloji

İnsanlar bu bakteri için tek rezervuardır.
Hastalık insandan insana fekal-oral yolla bulaşır.
Hastalık için en yüksek riskli hastalar; günlük bakım evlerinde, kreşlerde ve gözetim merkezlerindeki küçük çocuklar; bu çocukların kardeşleri ve ebeveynleri; erkek homoseksüeller
Göreceli olarak daha az organizma hastalık oluşturabilir (oldukça enfeksiyöz).
Hastalık, mevsimsel insidans göstermeksizin dünya çapında görülür (düşük inokülum ile insandan insana bulaş ile uyumlu).

Tanı

Dışkıdan izole edilmesi seçici vasat gerektirir.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Antibiyotik tedavisi semptomatik hastalık süresini ve fekal yayılımı azaltır.
Tedavi in-vitro duyarlılık testlerine göre yönlendirilmelidir.
Ampirik tedaviye florokinolonlar ya da trimetoprim-sulfametoksazol ile başlanabilir.
Organizmanın yayılımını önlemek için el yıkama dahil uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.

analizleri sonucu bu 4 türün aslında *E. coli* biyogrupları olduğunu saptanmıştır. Bu bakterileri *E. coli* olarak atfetmek kafa karıştırıcı olduğundan eski isimleri korunmaktadır.

Patogenez ve İmmünite

Shigella, **kolon** yüzey hücrelerini istila edip bu hücrelerde çoğalarak hastalık yapar. Yapısal gen proteinleri, organizmanın hücrelere yapışmasını olduğu kadar invazyonunu, intraselüler replikasyonunu ve hücreden hücreye geçişini de sağlar. Bu genler büyük bir virülans plazmidi üzerinde taşınır ve kromozomal genlerle düzenlenir. Bu nedenle plazmid varlığı fonksiyonel gen aktivitesini garanti etmez.

Shigella türleri diferansiye olmuş mukozal hücrelere yapışamazlar; ilk olarak Peyer plaklarında bulunan M hücrelerine yapışırlar. **Tip III sekresyon sistemi** epitelyal hücreler ve makrofajlar içine 4 protein **(IpaA, IpaB, IpaC, IpaD)** salınımını sağlar. Bu proteinler, hedef hücrelerde membran bozulmasına sebep olarak bakterinin hücre içine girmesine yol açar. *Shigella* fagositik vakülü parçalar ve konakçı hücre sitoplazmasında çoğalır (vakuol içinde çoğalan *Salmonella*'nın aksine). Konakçı hücrelerinde aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesi ile bakteri sitoplazmadan yandaki **hücreye doğru itilir**, böylece hücreden hücreye geçiş olur. Bu yolla *Shigella* organizmaları immün aracılı temizlenmeden korunmuş olur. *Shigella* programlanmış hücre ölümüne yol açarak (**apoptozis**) fagositozdan kurtulur. Bu olay enfekte dokulara polimorfonükleer hücrelerin çekilmesi ile sonuçlanan IL-1ß salınımına da yol açar. Ardından intestinal duvar bütünlüğü bozulur ve bakterinin daha derin epitelyum hücrelere ulaşmasına izin verir.

S. dysenteriae suşları **Shiga toksin** isimli bir ekzotoksin üretirler. EHEC tarafından oluşturulan Shiga toksin gibi bu toksinin de bir A alt ünitesi ve beş B alt ünitesi vardır. B alt ünitesi konakçı hücre glikolipidine (GB3) bağlanır ve A alt ünitesinin hücreye taşınmasını kolaylaştırır. A alt ünitesi, 60S ribozomal alt ünitedeki 28S rRNA'yı ayırır, böylece aminoaçil transfer RNA'nın bağlanmasını önleyerek protein sentezini bozar. Toksin aktivitesinin birincil bulgusu intestinal epitelde hasardır; ancak az bir hasta grubunda Shiga toksini renal yetmezlikle sonlanan (HÜS) glomerüler epitelyum hücre hasarına da yol açabilir.

Epidemiyoloji

Shigella için **insan tek rezervuardır**. Her yıl ABD'de yaklaşık 45.000 *Shigella* enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. Bu

değerler dünya çapında tahmin edilen yıllık 150 milyon vakaya kıyasla sönük kalır. ABD'deki enfeksiyonların %85'inden fazlasından ***S. sonnei*** sorumlu iken ***S. flexneri*** gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Özellikle virülan bir tür olan ***S. dysenteriae*** epidemileri %5-15 vaka fatalite hızına sahiptir, Afrika ve Orta Amerika'da daha sık görülür.

Shigellozis birincil olarak bir pediatrik hastalık olup tüm enfeksiyonların %60'ı 10 yaşından küçük çocuklarda görülür. Erişkinlerde endemik hastalık, erkek homoseksüellerde ve enfekte çocuklarla aynı evde yaşayanlarda sıktır. Hastalığın epidemik salgınları günlük bakım merkezleri, kreşler ve gözetim merkezlerinde görülür. Shigellozis **insandan insana** fekal-oral yolla birincil olarak kontamine insanların elleri daha nadir olarak da su ya da gıdalarla geçer. Hastalık oluşması için 100-200 kadar az sayıda bakteri yeterli olduğundan, shigellozis temizlik standardları ve kişisel hijyen düzeyi düşük toplumlarda hızla yayılır.

Klinik Hastalıklar (Klinik Olgu 30-3)

Shigellozis, **abdominal kramplar, ishal, ateş ve kanlı dışkı** ile karakterizedir. Hastalığın klinik belirti ve bulguları bakteri alındıktan 1-3 gün sonra ortaya çıkar. *Shigella* ilk olarak ince barsakta kolonize olur ve ilk 24 saat içerisinde çoğalmaya başlar. Hastalığın ilk belirtisi (mukozal invazyonun histolojik kanıtı olmaksızın bol, sulu ishal) enterotoksin tarafından oluşturulur. Ancak shigellozisin ana bulgusu alt abdominal ağrı, dışkıda bol miktarda püy ve kan ile birlikte tenesmusdur. Bu durum bakterinin kolonik mukozaya invazyonu sonucu oluşur. Dışkıda bol miktarda nötrofil, eritrosit ve mukus bulunur. Enfeksiyon sıklıkla kendini sınırlar ancak aile bireylerine ve diğer temas edenlere ikincil bulaş riskini azaltmak için antibiyotik tedavisi önerilir. Hastaların az bir kısmında kolonda asemptomatik kolonizasyon gelişir ve enfeksiyon için persistan bir rezervuar oluşturur.

Klinik Olgu 30–3. Günlük Bakım Merkezlerinde *Shigella* Enfeksiyonları

Üç eyalette 2005'te günlük bakım merkezlerinde çoklu ilaç direnci olan *Shigella* enfeksiyonu salgını rapor edilmiştir. Kansas City alanında ortalama yaşın 6 olduğu toplam 532 enfeksiyon söz konusudur (MMWR 55:1068-1071, 2006). Baskın patojen *Shigella sonnei*'nin çoklu ilaç dirençli bir suşu olup izolatların %89'unun ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençli olduğu saptanmıştır. Günlük bakım merkezlerinde shigellozis, fekal kontaminasyon ve hastalıktan sorumlu düşük enfeksiyöz doz nedeni ile kolayca yayılır. Ebeveynler ve öğretmenler olduğu kadar sınıf arkadaşları da hastalık açısından risk altındadır.

Yersinia (Kutu 30-6)

Yersinia cinsi içinde en iyi bilinen insan patojenleri ***Yersinia pestis***, ***Yersinia enterocolitica*** ve ***Yersinia pseudotuberculosis***'tir. *Y. pestis*, yüksek oranda fatal, veba olarak bilinen sistemik bir hastalığa yol açan oldukça virülan bir patojendir; *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* birincil olarak enterik patojenlerdir ve nadiren kandan izole edilirler.

Kutu 30–6. Özet: *Yersinia*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Gram-negatif, fakültatif olarak anaerobik çomak
Fermenter; oksidaz negatif
Lipopolisakkarid, somatik O polisakkaridi içeren kor polisakkarid (ortak antijen) ve lipid A (endotoksin)
Y. pestis protein bir kapsül ile kaplıdır.
Bazı türler (örneğin Y. enterocolitica) düşük sıcaklıklarda çoğalabilir (örneğin, kontamine soğutulmuş gıda ve kan ürünlerinde fazla miktarda çoğalabilirler)
Virülans- Kutu 30-2'ye bakınız; *Y. pestis* üzerindeki kapsül anifagositititiktir; *Y. pestis* serum ile öldürülmeye dirençlidir; genler ile yapışma, sitotoksik aktivite, fagositik migrasyon ve hücre içine alınma inhibisyonu ve platelet agregasyon inhibisyonu
Hastalık- *Y. pestis* her ikisinde de yüksek mortalite oranına sahip bubonik veba (en sık) ve pulmoner vebaya yol açar; diğer *Yersinia* türleri gastroenterit (akut sulu ishal ya da kronik ishal) ve transfüzyon ilişkili bakteriyemiye yol açar; çocuklarda enterik hastalık, büyümüş mezenterik lenf düğümleri ile ortaya çıkıp akut appendisiti taklit edebilir.

Epidemiyoloji

Y. pestis, insanların rastlantısal konakçı olduğu zoonotik bir enfeksiyondur; doğal rezervuarlar sıçanlar, sincaplar, tavşanlar ve evcil hayvanlardan oluşmaktadır.
Hastalık, pire ısırması ya da enfekte dokular ile doğrudan temas ya da insandan insana pulmoner hastalığı olan bir hastadan enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile yayılır.
Diğer *Yersinia* enfeksiyonları kontamine gıda ürünleri ya da kan ürünlerine maruz kalma yolu ile yayılır *(Y. enterocolitica)*
Diğer *Yersinia* türleri ile kolonizasyon olabilir.

Tanı

Organizmalar pek çok kültür ortamında büyüyebilirler; 4°C uzamış saklama izolasyonu seçici olarak arttırabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Y. pestis enfeksiyonları streptomisin ile tedavi edilirler; tetrasiklinler, kloramfenikol ya da trimetoprim-sulfametoksazol alternatif tedavi olarak uygulanabilir.
Diğer *Yersinia* türleri ile olan enterik enfeksiyonlar kendini sınırlayıcıdır. Eğer antibiyotik tedavi endikasyonu varsa, pek çok organizma geniş spektrumlu sefalosporinlere, aminoglikozidlere, kloramfenikole, tetrasiklinlere, ve trimetoprim-sulfametaksazole duyarlıdır.
Kemirgen popülasyonunun azaltılması ve risk altındaki bireylerin aşılanması ile veba kontrol altına alınabilir.
Diğer *Yersinia* enfeksiyonları gıda ürünlerinin uygun hazırlanması ile kontrol altına alınabilir.

Patogenez ve İmmünite

Patojenik *Yersinia* türlerinin ortak karakteristiği **fagositik öldürülmeye** karşı direnç yetenekleridir. Bu özelliği tip III sekresyon sistemi sağlar. Fagositik hücrelerle temas edince bakteri fagosit içine fagositoz için gerekli olan çeşitli proteinleri (*YopH* gen ürünü) defosforile eden proteinler salgılar, aktin filamentlerini (*YopE* gen ürünü) bozarak sitotoksisiteyi uyarır ve makrofajlarda apoptozisi (*YopJ/P* gen ürünü) başlatır. Tip III sekresyon sistemi sitokin salınımını da baskılayarak enfeksiyona karşı olan inflamatuar immün yanıtı da azaltır.

Y. pestis virülans genlerini kodlayan 2 plazmide sahiptir: (1) Fraksiyon 1 (F1) geni, antifagositik **protein kapsülü** kodlar ve (2) **plazminojen aktive edici (PIa) proteaz** geni, kompleman parçalarından C3b ve C5a'yı parçalayarak sırasıyla opsonizasyon ve fagositik migrasyonu engeller. PIa geni ayrıca fibrin pıhtılarını parçalayarak *Y. pestis*'in daha hızlı yayılımına izin verir.*Y. pestis*'e özgü diğer virülans faktörleri ise serum direnci ve siderofor –bağımsız bir mekanizma sonucu organik demiri absorbe edebilmesidir.

Epidemiyoloji

Bütün *Yersinia* enfeksiyonları **zoonotik** olup insanlar rastlantısal konakçılardır. İki tip *Y. pestis* enfeksiyonu vardır: sıçanların doğal rezervuar olduğu **kentsel veba** ve sincaplar, tavşanlar, sıçanlar ve evcil kedilerde enfeksiyon yapan **orman vebası**. Domuzlar, kemiriciler, çiftlik hayvanları ve tavşanlar *Y. enterocolitica* için doğal rezervuar iken kemiriciler, vahşi hayvanlar ve av kuşları *Y. pseudotuberculosis* için doğal rezervuardır. *Y. pestis* tarafından oluşan veba tarihte bilinen en yıkıcı hastalıklardan biridir. Veba epidemileri Eski Ahit'te de rapor edilmiştir. Üç majör pandemiden ilki (kentsel veba) MS. 541'de Mısır'da başlamış ve Kuzey Afrika, Avrupa, Orta ve Güney Asya ve Arabistan'a yayılmıştır. 700'lerin ortalarında bu pandemi sona erdiğinde bu ülkelerdeki önemli bir popülasyon vebadan ölmüştür. İkinci pandemi 1320'de başlamış olup (5 yıldan uzun bir dönem) sadece Avrupa'da 25 milyondan fazla (popülasyonun %30-40'ı) ölüme yol açmıştır. Üçüncü pandemi 1860'da Çin'de başlamış ve Afrika, Avrupa ve Amerika'ya yayılmıştır. Hastalığın endemik ve sporadik vakaları bugüne kadar devam etmektedir. Son 10 yılda, **hastalık (orman vebası) birincil olarak Amerika Birleşik Devletleri'nin batısında** olmak üzere yılda ortalama 10 vaka bildirilmiştir.

Kentsel veba, **sıçan** popülasyonunda sürmekte olup, sıçanlar arasında ya da sıçan ve insanlar arasında enfekte **pireler** aracılığı ile yayılır. Pireler bakteriyemik sıçandan kanla beslenirken enfekte olurlar. Bakteri pirenin barsağında çoğaldıktan sonra organizma başka bir kemiriciye ya da insana geçebilir. Kentsel veba, pek çok toplumdan, sıçanların etkili kontrolü ve daha iyi hijyen ile elimine edilmiştir. Aksine **orman vebasının** eliminasyonu zor ya da imkansızdır, çünkü **memeli rezervuarı** ve **pire vektörü** çok yaygındır. *Y. pestis* hayvan rezervuarında fatal bir enfeksiyona yol açar. Bu nedenle rezervuar popülasyonla temas fırsatı arttıkça ya da azaldıkça insan hastalığı siklik bir patern gösterir. Enfeksiyonlar kontamine hayvanların yenmesi ya da kontamine hayvan dokularının işlenmesi ile de kazanılabilir. Organizma oldukça enfeksiyöz olmasına rağmen insandan insana geçiş pulmoner tutulum olmadıkça nadirdir.

Y. enterocolita, İskandinav ve diğer Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika'nın soğuk alanlarında sık bir enterokolit sebebidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda, her 100 000 kişide yaklaşık bir kültür ile doğrulanmış enfeksiyon olur, enfeksiyonların %90'dan fazlası kontamine et, süt ya da süt tüketimi ile olur. Pek çok çalışma enfeksiyonların soğuk aylarda daha sık olduğunu göstermiştir. Bu organizmanın virülansı özgül serogruplar ile ilişkilidir. Avrupa, Afrika, Japonya ve Kanada'da en sık bulunan serogruplar O3 ve O9'dur. Serogrup O8 Birleşik Devletler'de tanımlanmıştır. *Y. pseudotuberculosis* göreceli olarak insanda daha nadir hastalık sebebidir.

Klinik Hastalıklar (Klinik Olgu 30-4)

Y. pestis enfeksiyonunun iki klinik göstergesi bubonik veba ve pnömonik vebadır. **Bubonik veba**, kişi enfekte pire tarafından ısırıldıktan sonra 7 günü geçmeyen bir inkübasyon süresi ile karakterizedir. Hastaların yüksek ateşi ve kasık ya da aksillada ağrılı **bubo**'su (lenf düğümlerinde ağrılı inflamasyon) vardır. Hastalar tedavi edilmezse bakteriyemi hızla gelişir ve neredeyse %75'i ölür. **Pnömonik veba**da inkübasyon periyodu daha kısadır (2-3 gün). Başlangıçta bu hastalar ateş ve yorgunluktan yakınırlar

Klinik Olgu 30–4. Amerika Birleşik Devletleri'nde İnsan Vebası

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006'da toplam 13 insan veba vakası rapor edilmiştir- 7 New Mexico'da, 3 Colorado'da, 2 California'da ve 1 Texas'ta (Morb Mortal Wkly Rev [MMWR] 55:940-943, 2006). Aşağıda 30 yaşında klasik bubonik veba prezentasyonu olan bir erkek hasta tanımlanmıştır. Dokuz Temmuz'da hasta, bölge hastanesine 3 gün süregelen ateş, bulantı, kusma ve sağ inguinal lenfadenopati ile başvurmuştur. Hasta tedavi verilmeden taburcu edilmiştir. Üç gün sonra hastaneye geri dönen hasta sepsis ve bilateral pulmoner infiltratlar nedeni ile hastaneye yatırılmıştır. Solunum izolasyonuna alınıp gentamisin ile tedavi edilmiştir. Kan ve büyümüş lenf düğümlerinden alınan kültürlerde *Yersinia pestis* üremiştir. Bakteri ayrıca hastanın evinin yakınındaki pirelerden de izole edilmiştir. Tipik olarak orman vebası için rezervuarlar küçük memelilerdir ve vektörleri pirelerdir. Memeliler ölünce pireler insan konakçı ararlar. Bu örnekte, 1 yıl içinde aynı ilçede toplam 5 insan veba vakası rapor edilmiştir.

ve 1 gün içerisinde pulmoner belirtiler gelişir. Tedavi edilmemiş pnömonik vebalı hastalarda mortalite hızı %90'ı aşar.

Adından da anlaşıldığı gibi tüm *Y. enterocolitica* enfeksiyonlarının yaklaşık üçte ikisi **enterokolittir**. Gastroenterit, kontamine gıda ürünleri ve su tüketimi ile ilişkilidir. 1-10 gün kadar bir inkübasyon süresi (ortalama 4-6 gün) sonrasında hasta 1-2 hafta kadar süren ishal, ateş ve karın ağrısından yakınırlar. Hastalığın kronik hali de gelişebilir ve aylar sürebilir. Hastalık terminal ileumu tutar ve eğer mezenterik lenf düğümleri büyürse akut appendisiti taklit edebilir. *Y. enterocolitica* enfeksiyonu en sık çocuklarda görülür, bu yaş grubunda **psödoappendisit** önemli bir problem oluşturur. *Y. pseudotuberculosis* benzer klinik özellikleri olan enterik bir hastalık oluşturabilir. Erişkinlerde görülen diğer bulguları ise septisemi, artrit, intraabdominal abse, hepatit ve osteomyelittir.

Y. enterocolitica 1987'de ilk olarak **kan transfüzyonu ilişkili bakteriyemi** ve endotoksik şok sebebi olarak rapor edilmiştir. *Yersinia* organizmaları **4°C'de büyüyebildikleri** için buzdolabında saklanan besinsel olarak zengin kan ürünlerinde çoğalarak yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir.

Diğer Enterobakteriaceae Üyeleri

Klebsiella

Klebsiella cinsinin üyeleri kolonilerinin mukoid görünümünden ve in-vivo olarak mikroorganizmanın artmış virülansından sorumlu olan belirgin bir kapsüle sahiptirler. Bu takımın en sık izole edilen formları toplum veya hastane kaynaklı **lober pnömoniye** sebep olan ***Klebsiella pneumoniae*** ve ***Klebsiella oxytoca***'dır. *Klebsiella* türlerinden kaynaklanan pnömoniler sıklıkla alveolar boşlukların nekrotik yıkımına, kavite ve kanlı balgam oluşumuna sebep olurlar. Bu bakteriler yara, yumuşak doku ve idrar yolu enfeksiyonuna da sebep olurlar.

Daha önceleri *Donovania granulomatosus* ve daha sonra *Calymmatobacterium granulomatosis* olarak adlandırılan organizma ***Klebsiella granolomatis*** olarak yeniden sınıflandırılmıştır. *K. granulomatosis* genital ve inguinal sahayı etkileyen granülomatoz bir enfeksiyon olan **granuloma inguinale**'nin etyolojik ajanıdır. (Şekil 30-5 ve 30-6). Şekil 30-5: *K.granulomatis* kaynaklı penil ülser. Bu sifiliz şankırını andırabilir. Şekil 30-6: *K. granulomatosis* ile enfekte hastanın genital lezyonundaki granülasyon dokusunda yaymasının görünümü. Mononükleer hücrenin sitoplazmik vakuolündeki çok sayıdaki bakteriye dikkat edin. Modifiye Giemsa boyası). Ne yazık ki bu hastalık sıklıkla takım adının tarihi kaynağına gönderme nedeniyle **donavanoz** olarak adlandırılmaktadır. Granuloma inguinale ABD'de nadir bir hastalıktır. Papua Yeni Gine, Kanarya Adaları, Güney Amerika, Hindistan, Güney Afrika, Vietnam ve Avusturya'nın bazı bölümlerinde endemiktir. Cinsel temas ile tekrarlayan maruziyet sonrası veya genital organların

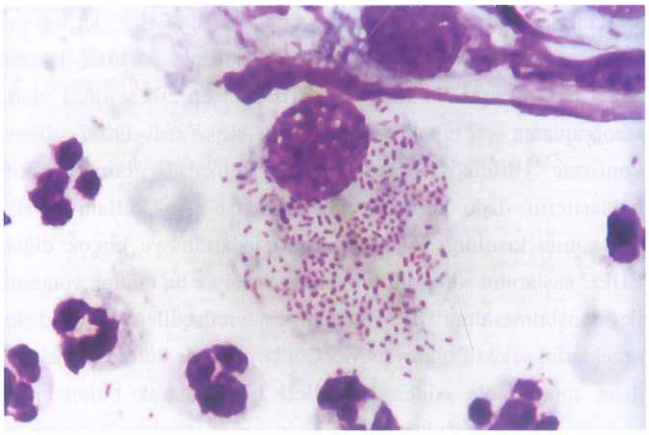
Şekil 30–5. *K. granulomatis* ile peniste gelişen ülser. Sifiliz sankırını taklit edebilir. *(Morse SA, et al: Atlas of Sexually Transmitted Disease, 3 rd ed. St Louis, Mosby, 2003'ten alınmıştır.)*

cinsel olmayan travması sonrası bulaşabilir. Haftalar ile aylar süren uzamış inkübasyon sonrası genital veya inguinal alanda subkütan nodüller belirir. Nodüller daha sonra genişleyip birleşebilen bir veya birden fazla ağrısız granülomatoz lezyon oluşturarak parçalanabilir.

Klinik olarak önemi olan diğer iki *Klebsiella* türü burnun granülomatoz hastalığına sebep olan ***Klebsiella rhinoscleromatis*** ve kronik atrofik rinite sebep olan ***Klebsiella ozaenae'dır***. İki hastalık da Amerika Birleşik Devletleri'nde göreceli olarak nadirdir.

Proteus

İdrar yollarının *Proteus mirabilis* ile **enfeksiyonları** bu takım tarafından oluşturulan en sık hastalıklardır. *P. mirabilis* üreyi karbondioksit ve amonyağa parçalayan büyük miktarda üreaz oluşturur. Bu olay idrar pH'sını yükselterek magnezyum ve



Şekil 30–6. *K. granulomatis* ile enfekte hastadan genital lezyondan alınan granulasyon dokusunun sürüntüsünün ışık mikroskobisinde görüntüsü. Mononükleer hücrenin sitoplazmik vakuolu içinde çok sayıda bakteri; modifiye Giemsa boyası. *(Morse SA, et al: Atlas of Sexually Transmitted Disease, 3 rd ed. St Louis, Mosby, 2003'ten alınmıştır.)*

kalsiyum strüvit ve apetit kristalleri şeklinde çökmesine ve takibinde **renal taşların** oluşumuna sebep olur. İdrarın artmış alkalinizasyonu üroepitele de toksiktir. *Proteus*, bir kısmı üroepitele adheransta önemli olan 6 farklı tip fimbria üretir.

Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Serratia

Enterobacter, Citrobacter, Morganella ve *Citrobacter* ile primer enfeksiyon gelişmesi immünokompetan hastalarda nadirdir. Daha çok yenidoğan ve immünkompromize hastalarda hastane kökenli enfeksiyon sebebidirler. Örneğin ***Citrobacter koseri*** yenidoğanda menenjit ve beyin absesine sebep olan bir organizma olarak fark edilmiştir. Organizmalar sıklıkla çoklu dirençli olduklarından bu takım için antibiyotik tedavisi etkisiz olabilir. Direnç ***Enterobacter*** türleri için özellikle önemli bir sorundur.

Laboratuvar Tanısı

Kültür

Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri kültür ortamında kolaylıkla ürerler. Spinal sıvı ve cerrahi sırasında toplanan doku gibi normalde steril olan materyalden örnekler seçici olmayan kanlı agara ekilebilir. Seçici ortam (örneğin MacConkey agar, Eosin-metilen mavisi (EMB) agar) normal olarak diğer mikroorganizmalar ile kontamine örneklerin (örn. balgam, dışkı) kültürü için kullanılır. Seçici ayırt edici besiyerlerinin kullanılması laktoz fermente eden Enterobacteriaceae üyelerinin fermente etmeyen suşlardan ayrılmasını sağlayarak empirik antimikrobiyal tedaviye kılavuzluk edecek bilginin sağlanmasında yardımcı olur.

Gastroenteritten sorumlu *E. coli* suşlarının tanısı sıklıkla referans labarotuvarlarda konur. Bunun istisnası EHEC saptanmasıdır. Kültür ve toksin tayini olmak üzere iki yaklaşım kullanılmaktadır. Çoğu *E. coli*'den farklı olarak, EHEC'lerin çoğu suşu sorbitolü fermente etmezler. Bu sebeple **sorbitol içeren MacConkey agarları** (S-Mac), EHEC'in en sık serotipi olan, serogruplama ve biyokimyasal testler ile *E.coli* O157 olarak konfirme edilmiş sorbitol-negatif (renksiz) gram negatif bakterilerin dışkı örneklerinin taraması için kullanılır. Bu yaklaşımın kısıtlılığı O157'nin bazı suşlarının ve birçok diğer EHEC suşlarının sorbitolü fermente etmesi ve bu tarama yöntemi ile atlanabilmesidir. EHEC'in tayini için tercih edilen yöntem dışkı örneklerini selektif olmayan MacConkey agarda kültüre etmek ve daha sonra izole edilen kolonileri ticari olarak bulunabilen immünoassayler ile toksin üretimi için analiz etmektir. Ne yazık ki bu yavaş ve yoğun emek isteyen bir prosedürdür.

Dışkı örneklerinden *Salmonella* ve *Shigella* gibi patojenlerin saptanması için yüksek oranda selektif veya organizma spesifik ortamlar kullanılmalıdır. Normal floranın baskınlığı patojenlerin varlığını maskeleyebilmektedir.

Y. enterocolitica'nın üretimi, metabolik olarak aktif olduğu daha soğuk dereceleri tercih etmesi nedeniyle geleneksel inkübasyon ısılarında yavaş büyümesi nedeniyle zordur. Ancak klinik laboratuvarlarında bu özelliğini, dışkı örneğini salin ile karıştırıp örneği agar ortamına bir başka besiyerden ekmeden önce 4 derecede 2 hafta veya daha fazla tutarak kullanmışlardır. Bu **soğuk zenginleştirme** *Yersinia*'nın büyümesine izin verir fakat örnekteki diğer organizmaları öldürür veya inhibe eder. Soğuk zenginleştirme metodu *Yersinia* gastroenteritli bir hastanın ilk müdahalesinde yardımcı olmasa da, kronik intestinal hastalıkta bu organizmanın rolünü aydınlatmada yardımcı olmuştur.

Biyokimyasal Tanımlama

Enterobactericeae ailesinde birçok tür vardır. Bu bölümün sonundaki bibliografide sıralanmış adresler biyokimyasal tanımlama hakkında ek bilgi sağlamaktadır. Biyokimyasal test sistemleri ile ailenin üyeleri herhangi bir ticari tanımlama sistemi sayesinde 24 saatten kısa bir zamanda kesin olarak tanımlanabilmektedir. Tür spesifik genlerin sekansı daha az görülen türlerin tanımlanması için kullanılmaktadır.

Serolojik Sınıflama

Serolojik test bir izolatın klinik önemini belirlemede (örn: *E. coli* O157 veya *Y. enterocolitica* O8 gibi spesifik patojenik suşların tiplendirilmesi) ve epidemiyolojik amaçlı olarak izolatların sınıflandırılmasında çok yararlıdır. Ancak bu prosedürlerin yararlılığı antijenik olarak ilişkili Enterobacteriaceae ve diğer bakterileri ailelerindeki organizmalarla çapraz reaksiyonlar nedeniyle sınırlıdır.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Enterobactericeae ile gelişen enfeksiyonların antibiyotik tedavisi in vitro duyarlılık test sonuçları ve klinik deneyim kılavuzluğunda yapılmalıdır. *E. coli* ve *P. mirabilis* gibi bazı organizmalar birçok antibiyotiğe duyarlıyken, diğerleri oldukça dirençli olabilir. Daha ötesi, hospitalizasyon sırasında antibiyotiklerin terapötik düzeylerin altındaki konsantrasyonlarına maruz kalan duyarlı organizmalar hızlıca direnç geliştirirler. Genel olarak, **antibiyotik direnci** toplum kökenli enfeksiyonlara kıyasla hastane kökenli enfeksiyonlarda daha sıktır. Bazı enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi önerilmez. Örneğin, EHEC ve *Salmonella* gastroenteritinde antibiyotikler bu organizmaların fekal taşıyıcılığını uzatabileceği veya sekonder komplikasyon (örn:

çocuklarda EHEC enfeksiyonu ile HUS) riskini arttırabileceği için antibiyotik tedavisi olmaksızın semptomatik tedavi sıklıkla önerilmektedir. *Salmonella* Typhi enfeksiyonları veya diğer sistemik *Salmonella* enfeksiyonlarının tedavisi endikedir; ancak, florokinolonlar gibi antibiyotiklere karşı artan direnç tedaviyi komplike etmektedir.

Enterobacteriaceae ile gelişen enfeksiyonları önlemek bu organizmalar endojen mikrobiyal popülasyonun bir kısmını oluşturduğundan zordur. Ancak enfeksiyonlar için bazı risk faktörlerinin önüne geçilmelidir. Bunlar dirençli bakterilerin seçilmesine neden olan uygunsuz antibiyotik kullanımı, profilaktik antibiyotik verilmeden mukozal bariyeri travmatize eden prosedürlerin gerçekleştirilmesi ve üriner kateter kullanımıdır. Ne yazık ki. bu faktörlerin çoğu enfeksiyon için en yüksek riskte olan hastalarda mevcuttur (örn: hastanede uzun süre kalmak zorunda olan immünkompromize hastalar).

Enterobacteriaceae ile gelişen ekzojen enfeksiyonların kontrolü teorik olarak daha kolaydır. Örneğin *Salmonella* gibi organizmalar ile enfeksiyonun kaynağı iyi tanımlanmıştır. Ancak bu bakteriler kümes hayvanları ve yumurtada yaygın olarak bulunmaktadır. Bu çeşit yiyeceklerin hazırlanmasında gerekli özen gösterilmelidir. *Shigella* organizmaları baskın olarak küçük çocuklar arasında bulaşıcıdır, fakat bu popülasyonda enfeksiyonların yayılımından sorumlu olan dışkı-el-ağız geçişinin önlenmesinde az şey yapılabilmektedir. Bu enfeksiyonların salgınları bu enfeksiyonların ortaya çıktığı yerlerde sadece eğitim ve uygun enfeksiyon kontrol prosedürlerinin (el yıkama, bebek bezleri ve tuvalet kağıtlarının uygun ortadan kaldırılmasında) uygulanması ile engellenebilir.

Y. pestis'in biyoteröristler tarafından kullanılabileceği düşüncesinin ışığında geliştirilebilecek olmasına rağmen *Y. pestis* için bir aşı bulunmamaktadır. *S. typhi* için 2 aşı bulunmaktadır-oral, canlı zayıflatılmış aşı ve Vi-kapsüler polisakkarid aşı. İki aşı da kullananların %50-80'ini korur, çoklu dozda uygulanır ve bağışıklık kısa sürede rapel gerektirir. Günümüzdeki öneriler için CDC web sitesini (www.cdc.gov) ziyaret ediniz.

Olgu Çalışması ve Sorular

25 yaşında daha önceden sağlık sorunu olmayan bir kadın acil servise 24 saattir süren kanlı ishal ve yaygın karın ağrısı şikayeti ile başvuruyor. Bulantıdan şikayet ediyor ve 2 kez kusma öyküsü var. İnflamatuar barsak hastalığı, daha önce diyare veya diyaresi olan kişi ile temas öyküsü olmadığını söylüyor. Semptomlar yerel bir restoranda az pişmiş hamburger yedikten 24 saat sonra başlamış. Rektal incelemede görünür kan ile sulu dışkı tespit ediliyor. Sigmoidoskopi yaygın mukozal eritem ve peteşi ile az miktarda eksudasyon gösteriyor, ülserasyon veya psödomembran tariflemiyor.

1. Gastrointestinal hastalık yapan dört 4 Enterobactericeae söyleyin. Hemorajik kolit yapan 2 cins söyleyiniz.
2. Bu hastalığı hangi virülans faktörleri meydana getirmektedir?
3. Gastroenterit yapan 5 grup *E.coli* söyleyiniz. Her grubun karakteristikleri nelerdir?
4. *Salmonella* enfeksiyonunun 4 formunu söyleyiniz.
5. *Salmonella typhi* ve *Shigella sonnei*'nin yaptığı hastalıklar arasındaki farklar nelerdir?
6. *Yersinia pestis* kaynaklı 2 hastalığın epidemiyolojisini tanımlayınız.

Kaynakça

Abbott S: *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas,* and other Enterobacteriaceae. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Ackers ML, et al: Laboratory-based surveillance of *Salmonella* serotype Typhi infections in the United States: Antimicrobial resistance on the rise. J Am Med Assoc 283:2668-2673, 2000.

Farmer JJ, et al: Enterobacteriaceae: Introduction and identification. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Nataro J, et al: *Escherichia, Shigella,* and *Salmonella*. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Qadri F, et al: Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: Epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev 18:465-483, 2005.

Wanger A: *Yersinia*. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Wong CS, et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. N Engl J Med 342:1930-1936, 2000.

Zaharik ML, et al: Delivery of dangerous goods: Type III secretion in enteric pathogens. Int J Med Microbiol 291:593-603, 2002.

31

Vibrio ve *Aeromonas*

Çeviren: Yurdanur Akgün

Gram negatif, fakültatif anaerob, fermentatif basillerin ikinci ana grubu *Vibrio* ve *Aeromonas* cinsleridir. Bu mikroorganizmalar bir zamanlar Vibrionaceae ailesinde birlikte sınıflandırılmış ve Enterobacteriaceae'dan **polar flajel** varlığı ve **pozitif oksidaz reaksiyonu** temelinde ayrılmışlardır. Bu mikroorganizmalar başlıca suda bulunmaları ve gastrointestinal hastalıklara sebep olmaları nedeniyle de birlikte sınıflandırılmışlardır. Bununla birlikte moleküler biyoloji teknikleri bu cinslerin sadece uzaktan akraba olduğunu ve farklı ailelere ait olduklarını kanıtlamıştır ki; *Vibrio* ve *Aeromonas* şu anda sırasıyla Vibrionaceae ve Aeromonadaceae ailelerinde sınıflandırılmışlardır. (Kutu 31-1). Bu taksonomik reorganizasyona rağmen epidemiyolojileri ve hastalık dağılımlarının benzerliğinden dolayı bu bakterileri birlikte değerlendirmek uygundur.

Vibrio

Vibrio cinsi, son yıllarda birkaç nadir türün açıklanması veya tekrar sınıflandırılması ile çeşitli değişikliklere uğramıştır. Halen bu cins, 76 **kıvrık basil** türünden oluşmaktadır. Türlerin bir kısmı insan hastalıklarıyla ilişkilidir fakat 3 tür özellikle önemli insan patojenidir (Tablo 31-1); bunlar ***Vibrio cholerae*** (Kutu 31-2), ***Vibrio parahaemolyticus*** (Kutu 31-3), ve ***Vibrio vulnificus***'tur (Kutu 31-4).

Fizyoloji ve Yapısı

Vibrio türleri çeşitli basit besiyerlerinde ve geniş bir sıcaklık aralığında (14°C-40°C) üreyebilmektedir. Bütün *Vibrio* türleri üreyebilmek için **tuza gereksinim** gösterir. *V. cholerae* tuz eklenmeksizin çoğu besiyerinde üreyebilir, fakat diğer türlerin çoğu (halofilik türler) NaCl eklenmesine ihtiyaç duyarlar. Vibriolar geniş pH aralığını tolere edebilirler (örn., pH 6.5-9) fakat **mide asidine duyarlı**dırlar. Gastrik asit üretiminin azaldığı ya da nötralize olduğu hastalar *Vibrio* enfeksiyonlarına daha duyarlıdırlar.

Vibrioların çoğu **polar flajellerin** (hareket için önemli) yanı sıra virülans için önemli olan çeşitli pililere de sahiptir. Örneğin koleranın etkeni olan *V. cholerae*'nın salgın suşları, pilusla birlikte regüle edilen toksine sahiptir (sonraki bölüme bak). Vibrioların hücre duvar yapıları da önemlidir. Bütün suşlar lipid A (endotoksin), kor polisakkarit ve bir O polisakkarit yan zincirinden oluşan **lipopolisakkaritlere** sahiptir. O polisakkariti *Vibrio* türlerini **serogruplara** ayırmada kullanılır: *V. cholerae*'nın 140 serogrubu (O1-O140), *V. vulnificus*'un 7 O serogrubu ve *V. parahaemolyticus'un* 13 O serogrubu bulunmaktadır. Bu sınıflandırma şemasının önemi daha çok bilimseldir- ***V. cholerae* O1 ve O139, kolera toksini** üretir ve kolera salgınları ile ilişkilidir. *V. cholerae*'nın diğer türleri genel olarak kolera toksini üretmez ve salgın hastalığa sebep olmazlar. *V. cholerae* serogrup O1 ayrıca serotip ve biyotiplere ayrılmıştır. **Inaba, Ogawa** ve **Hikojima** olmak üzere 3 **serotip** tanımlanmıştır. Suşlar, Inaba ve Ogawa antijenlerinin her ikisinin eksprese edildiği geçici durum olan Hikojima ile serotip Inaba ve serotip Ogawa arasında yön değiştirebilir. *V. cholerae* O1'in, **Klasik** ve **El Tor** olmak üzere iki **biyotipi** tanımlanmıştır. Bu biyotipler fenotipik ve morfolojik özelliklerindeki farklılıklara göre alt gruplara bölünmüştür. *V. cholerae* enfeksiyonlarının dünya genelinde 7 adet pandemisi dökümante edilmiştir. Dünya genelindeki 6. kolera pandemisinden sorumlu olan *V. cholerae* suşları Klasik biotip iken, mevcut yedinci pandemiden sorumlu suşların çoğu ise El Tor biyotipidir.

V. vulnificus ve non-O1 *V. cholerae*, yaygın enfeksiyonda önemli olan asidik **polisakkarit kapsül** üretirler. *V. cholerae* O1, kapsül üretmediğinden enfeksiyonları barsak sınırları dışına yayılmaz.

V. cholerae ve *V. paraheamolyticus*, bu bakteriler için vazgeçilmez genleri içeren iki sirküler kromozoma sahiptirler. Diğer *Vibrio* türlerinin de benzer bir genomik yapıya sahip olup olmadığı bilinmemektedir. Antimikrobik direnç kodlayanlar dahil olmak üzere, plazmidler de sıklıkla *Vibrio* türlerinde bulunurlar.

Kutu 31–1. Önemli *Vibrio* ve *Aeromonas* Türleri

Mikroorganizma	Tarihi Kökeni
Vibrio	*vibrio*, "hızlı hareket eden" veya "titreşen" (polar flajelleriyle hızlı hareket)
V. cholerae	*cholera*, "kolera" veya intestinal bir hastalık
V. parahaemolyticus	*para*, "yakınında"; *haema* "kan"; lyticus "eriyen" (eriyen kan; Kanagawa-toksin-pozitif suşlar hemolitiktir)
V. vulnificus	*vulnificus*, "kötüleşen yaralar" (önemli yara enfeksiyonları İle ilişkili)
Aeromonas	*aero*, "gaz" ya da "hava"; *monas*, "ünite" veya "birim" (gaz oluşturan bakteri)
A. caviae	*cavia*, "kobay" (ilk olarak kobaylarda izole edilmiş)
A. hydrophila	*hydro*, "su"; *phila*, "seven" (su seven)
A. veronii	*veron*, bakteriolog *Veron*'dan isim almış

Patogenez ve İmmünite (Tablo 31-2)

Bakteriyofaj CTXΦ, kolera toksinin iki alt ünitesinin genlerini (*ctx*A ve *ctx*B) kodlar. Bu bakteriyofaj, toksinle birlikte düzenlenen pilusa (*tcp*) (**toxin co-regulated pilus**) bağlanır ve *V. cholerae* genomuna entegre olduğu yerde bakteri hücresine girer. Lizojenik bakteriyofajın kromozomdaki yeri (lokusu), aynı zamanda diğer virülans faktörlerini de içerir: bunlar, **aksesuvar kolera enterotoksini** için *ace* geni, **zonula okludens toksin** için *zot* geni ve **kemotaksis proteinleri** için *cep* genidir. Bu genlerin çoğul kopyaları *V. cholerae* O1 ve O139'da bulunur ve bunların sunumu regulatör genlerce düzenlenir.

Kolera toksin, yapı ve işlev olarak *E. coli*'nin ısıya duyarlı enterotoksinine benzer ve bir **A-B toksin kompleksi**dir. Kolera toksin, birbiriyle özdeş 5 adet B alt biriminden oluşan halkası ile barsak epitel hücrelerindeki gangliozid GM_1 reseptörlerine bağlanır. Alt birim A'nın aktif kısmı internalizedir ve adenozin trifosfatın (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) katabolik dönüşümüne yol açan adenilat siklazı kontrol eden G proteinleriyle etkileşir. Bu, aşırı su ve elektrolit sekresyonu ile sonuçlanır. Ciddi enfekte hastalar, hastalığın en ağır döneminde, saatte 1 litreden fazla sıvı kaybedebilirler. Böylesi muazzam sıvı kaybı normalde mikroorganizmanın gastrointestinal sistemden su ile temizlenmesini sağlayacaktır, ancak *V. cholerae*, *tcp* gen kompleksinin kodladığı toksinle koregüle piluslarla ve *cep* genlerinin kodladığı **kemotaksis proteinleri** aracılığıyla **mukozal hücre tabakasına tutunabilirler.** Bu nedenle, hem kolera toksin taşıyan faj için reseptör hem de intestinal mukozaya tutunma açısından, **toksinle koregüle pilus** önemlidir. Aderan olmayan suşlar enfeksiyon oluşturamazlar.

V. cholerae O1, kolera toksin yokluğunda da, **zonula occludens toksin** ve **accessory kolera enterotoksinin** etkisiyle önemli ölçüde ishal yapabilir. Adından da anlaşılacağı gibi **zonula**

Kutu 31–2. Özet: *Vibrio cholerae*

Biyoloji, Virülans ve Hastalıkları

Kıvrık, gram negatif basiller
Fermentatif, fakültatif anaerob, üremek için tuza gereksinim duyar
Suşlar 140 serogruba ayrılır (O, hücre duvar antijenleri)
V.cholerae serogrup O1, serotiplere (Inaba, Ogawa, Hikojima) ve biyotiplere (Klasik, El Tor) ayrılır
Hastalık, kolera toksini (A-B toksin kompleksi) ve toksinle koregüle pilus ile ilişkilidir
Enfeksiyon, asemptomatik kolonizasyon veya orta derece ishalden, ciddi, hızlı ilerleyen ölümcül ishale kadar çeşitlilik gösterir

Epidemiyoloji

Serotip O1, gelişmekte olan ülkelerde önemli mortalitesi olan büyük pandemilerden (dünya çapında salgından) sorumludur. O139, benzer hastalıklara sebep olabilir.
Dünya genelinde nehir ağzı ve deniz çevrelerinde bulunur (ABD sahilleri dahil); kitiniz kabuklu deniz ürünleriyle ilişkilidir
Organizma suda serbestçe çoğalabilir
Kontamine sulardaki bakteri seviyesi güz aylarında artış gösterir
Kontamine su ve gıdaların tüketimi ile bulaşır.
Direkt insandan insana yayılım, enfeksiyon dozunun yüksek olması nedeniyle nadirdir; enfeksiyon dozu, mikroorganizmanın çoğunun mide asidiyle öldürülmesinden dolayı yüksektir.

Tanı

Dışkının mikroskobik incelenmesi genellikle verimli değildir; çünkü mikroorganizma sulu ishalin geniş hacmi içinde dilüe olmuştur.
Kültür, hastalığın erken devresinde, nötral-alkalin pH'da korunmuş taze dışkı örneğinde çalışılmalıdır

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Sıvı ve elektrolit replasmanı çok önemlidir
Antibiyotikler (örn., azitromisin) bakteriyel yükü ve ekzotoksin üretimini ve de ishal süresini azaltır
Hijyenin iyileştirilmesi kontrol için kritiktir
Tam hücre ile kolera toksin B alt birimden oluşan kombine inaktive aşılar, sınırlı koruma ve kitle immünitesi sağlar

Tablo 31–1. İnsan Hastalıkları ile Genellikle İlişkili Vibrio Türleri

Türler	Enfeksiyon Kaynağı	Klinik Hastalıklar
V. cholerae	Su, gıdalar	Gastroenterit, bakteriyemi
V. parahaemolyticus	Kabuklu deniz ürünleri, denizsuyu	Gastroenterit, bakteriyemi, yara enfeksiyonu
V. vulnificus	Kabuklu deniz ürünleri, denizsuyu	Bakteriyemi, yara enfeksiyonu

Kutu 31–3. Özet: *Vibrio parahaemolyticus*

Biyoloji, Virülans ve Hastalıkları

Kıvrık, gram negatif basiller
Fermentatif, fakültatif anaerob; üremek için tuza gereksinim duyar
Patojenik suşlarla ilişkili termostabil direkt hemolizin üretimi (TDH; Kanagawa hemolizin)
Semptomatik enfeksiyonlarının çoğu, kendini sınırlayan ishaldir.

Epidemiyoloji

Organizma dünya genelinde nehir ağzı ve deniz çevrelerinde bulunur
Kontamine çiğ deniz kabuklularının tüketilmesiyle ilişkilidir
Japonya ve güneydoğu Asya'daki bakteriyel gastroenteritlerin en sık nedenidir
ABD'deki deniz ürünleri ile ilişkili gastroenteritlerin en sık nedenidir

Tanı

Kültür *V. cholerae* da olduğu gibi yapılmalıdır

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Hastalık kendini sınırlar, ancak antibiyotikler semptomların süresini ve sıvı kaybını azaltabilir.
Deniz kabuklularının uygun pişirilmesiyle hastalık önlenebilir.
Aşısı yoktur

Kutu 31–4. Özet: *Vibrio vulnificus*

Biyoloji, Virülans ve Hastalıkları

Kıvrık, gram negatif basiller
Fermentatif, fakültatif anaerob; üremek için tuza ihtiyaç duyar
Virülansı polisakkarit kapsül varlığı ve hidrolitik enzimleriyle ilişkilidir
Yüksek mortalite, özellikle altta hepatik hastalığı olan hastalarda primer septisemi ve yara enfeksiyonları ile ilişkilidir

Epidemiyoloji

Enfeksiyon bir yaranın kontamine tuzlu suya maruz kalmasına veya uygunsuz hazırlanmış deniz kabuklusunun yenilmesiyle ilişkilidir

Tanı

Kan ve yara yeri kültürü

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Hayatı tehdit eden hastalıklar gecikmeden antibiyotiklerle tedavi edilmelidir
Minosiklinin bir florokinolon veya sefotaksimle kombinasyonu tercih edilen tedavidir
Aşısı yoktur

occludens toksin, ince barsak mukozasının sıkı bağlantılarını (zonula occludens) gevşetir, barsak geçirgenliği artar ve enterotoksin sıvı salınımının artışına neden olur.

Diğer non-O1 serotiplerinden farklı olarak *V. cholerae* O139, O1 suşlarındaki aynı virülans kompleksine sahiptir. Bu nedenle O139 suşları, intestinal mukozaya yapışabildikleri ve kolera toksin üretebildikleri için koleraya benzer şekilde sulu ishal yapabilirler. Çeşitli potansiyel virülans faktörleri tanımlanmış olmasına rağmen diğer Vibrio türlerinin hangi yollarla hastalığa sebep olduğu tam anlaşılamamıştır. Virülan *V. parahaemolyticus* suşlarının çoğu bir ısıya dayanıklı direkt hemolizin (TDH; aynı zamanda **Kanagawa hemolizin** olarak da adlandırılır) üretir. TDH, epitel hücrelerinde hücre içi kalsiyumu arttırarak klor iyonu sekresyonuna sebep olan bir enterotoksindir. *V. parahaemolyticus*'un virülan suşlarını sınıflamada önemli bir yöntem, koyun kanlı agarda olmayıp insan kanlı agarda β hemolitik kolonilere sebep olan bu hemolizinin

Tablo 31–2. Vibrio Türlerinin Virülans Faktörleri

Türler	Virülans Faktörü	Biyolojik Etki
V. cholerae	Kolera toksin	Elektrolit ve suyun aşırı salınımı
	Toksinle koregüle pilus	CTXΦ için bağlanma bölgesidir, barsak hücrelerine tutunmayı sağlar
	Kemotaksis proteini	Adezin faktörü
	Aksesuvar kolera enterotoksin	İntestinal sıvı sekresyonunu arttırır
	Zonula occludens toksin	İntestinal geçirgenliği arttırır
	Nöraminidaz	Kolera toksin için GM1 bağlanma yerlerini arttırarak hücre yüzeyini modifiye eder
V. parahaemolyticus	Kanagawa hemolizin	Klor iyonu salınımına sebep olan enterotoksin (sulu ishal)
V. vulnificus	Polisakkarit kapsül	Antifagositik
	Sitolizinler, proteazlar, kollajenaz	Doku yıkımına yol açar

saptanmasıdır. Bu virülan suşlardan **Kanagawa pozitif** olarak söz edilir. *V. vulnificus*'daki **kapsül** üretimi, bu organizmanın ciddi, yaygın enfeksiyonlara neden olabilmesi için önemlidir.

Epidemiyoloji

Vibrio türleri, *V. cholerae* dahil, dünya genelinde **nehir ağzı ve deniz çevrelerinde** doğal olarak ürerler. Tüm *Vibrio* türleri, tuzluluk oranı artmış kontamine sularda yaşayabilir ve çoğalabilir. Patojenik vibriolar sularda kitinli **deniz kabuklularıyla** bulunabilir (örn., istiridye, deniz tarağı ve midyeler) - *Vibrio* enfeksiyonları ile deniz kabuklularının tüketimi arasındaki ilişki bundan ötürüdür. Asemptomatik enfekte insanlar *V. cholera*'nın endemik olduğu bölgelerde bu mikroorganizma için önemli bir reservuar olabilir.

1816'dan beri, binlerce ölüm ve major sosyoekonomik değişikliklerle sonuçlanan yedi major kolera pandemisi meydana gelmiştir. Bu zamandan önce sporadik hastalıklar ve epidemiler de meydana gelmiş ancak dünya genelinde hastalığın yayılması, ticaret ve savaşların artması sonucu kıtalar arası seyahatlerle mümkün olmuştur.

***V. cholera* O1 biyotip El Tor**'un sebep olduğu yedinci pandemi, 1961 yılında Asya'da başladı ve 1970 ve 1980 lerde Afrika'ya, Avrupa ve Okyanusa yayıldı. 1991'de pandemik suş Peru'ya yayıldı ve akabinde hem ABD ve Kanada'daki hem de Güney ve Orta Amerika'daki çoğu ülkede hastalığa sebep oldu. İkinci bir epidemik suş 1992'de Hindistan'da ortaya çıktı ve hızla Asya'nın öbür tarafına yayıldı. Bu suş ***V. cholerae* O139 Bengal**, kolera toksin üretir ve *V. cholera* O1'in diğer özelliklerini paylaşmaktadır. Bu suş, epidemik hastalığa sebep olabilen ve öncesinde O1 suşu ile enfekte erişkinlerde hastalık oluşturan ilk non-O1 suştur. (ki bu koruyucu immünitenin oluşmadığını gösterir)

Normal gastrik asiditeye sahip insanlarda enfeksiyon oluşması için gereken yüksek inokulumdan dolayı (örn., 10^8 mikroorganizmadan fazla), kolera insandan insana bulaştan çok, **kontamine su ve gıdalarla** bulaşır. Aklorhidri veya hipoklorhidrili bir insanda enfeksiyon dozu 10^3-10^5 mikroorganizma kadar düşük olabilir. Kolera genellikle **kötü sanitasyonlu** topluluklarda görülür. Aslında kolera pandemilerinden çıkan önemli sonuç; hastalığın kontrol altına alınabilmesi için, hastalığın yayılmasında kontamine suların rolünün olduğunun ve toplum sanitasyon sistemlerine ihtiyaç olduğunun tanımlanmasıdır.

V. parahaemolyticus, V. vulnificus ve diğer patojen vibrioların neden olduğu enfeksiyonlar, iyi pişirilmemiş deniz ürünleriyle, özellikle istiridyelerle veya kontamine deniz suyuna maruz kalma sonucu gelişir. ***V. parahaemolyticus;*** Japonya ve Güneydoğu Asya'da bakteriyel gastroenteritlerin en sık nedenidir ve ABD'deki gastroenteritlerden sorumlu en yaygın *Vibrio* türüdür. ***V. vulnificus,*** sık izole edilmez ama ciddi yara enfeksiyonlarından ve ölümcül sonuçların yüksek insidansından sorumludur. Vibrioların neden olduğu gastroenteritler yıl boyunca görülür çünkü istiridyeler, yıl boyunca tipik olarak yoğun bakteri ile kontaminedir. Buna karşılık, *Vibrio*larla oluşan septisemi ve yara enfeksiyonları, bakterinin sularda çok yüksek sayılarda çoğalabildiği ılık aylarda olur.

Klinik Hastalıklar (Kutu 31-5)

Vibrio cholerae (Klinik Olgu 31-1)

Toksijenik *V. cholerae* O1'e maruz kalan kişilerin büyük çoğunluğunda, asemtomatik enfeksiyon veya kendini sınırlayan ishal olur. Bununla beraber, bazı kişilerde ciddi, hızla öldüren ishal gelişir. Kolerada klinik tablo, bakterinin alınmasından sonra ortalama 2 ile 3 gün içinde ve aniden başlayan sulu ishal ve kusma şeklinde başlar. Fazla sıvı kaybedildiğinde dışkı; renksiz, kokusuz, protein içermeyen, mukusla karışık (pirinç suyu gibi dışkı) bir hale gelir. Ağır sıvı ve elektrolit kaybı sonunda dehidratasyon, ağrılı kas krampları, metabolik asidoz (bikarbonat kaybı), kardiyak aritmi ve böbrek yetmezliği olan hipokalemi ve hipovolemik şok (potasyum kaybı) meydana gelir. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite %60 iken, kaybedilen sıvı ve elektrolit replasmanının yapıldığı uygun tedavi verilen hastalarda %1'den daha azdır. *V. cholerae* O139'e bağlı hastalık, *V. cholerae* O1'nki kadar ciddi olabilir. Diğer *V. cholerae* serotipleri (yaygın olarak *V. cholerae* non-O1 adı verilir), kolera toksini oluşturmazlar ve çoğunlukla hafif sulu ishallerden sorumludurlar. Bu suşlar, özellikle karaciğer hastalığı veya hematolojik malignensisi olanlarda, septisemi gibi barsak dışı enfeksiyonlara neden olabilirler.

Vibrio parahaemolyticus (Klinik Olgu 31-2)

Vibrio parahaemolyticus'un neden olduğu gastroenteritlerin şiddeti, kendiliğinden iyileşen ishalden orta şiddette ishal ve kolera benzeri hastalığa kadar değişebilir. Genelde 5–72 saatlik

Kutu 31–5. Klinik Özetler

V. cholerae

Kolera: Sulu ishal ve kusma ile gürültülü bir şekilde ani başlar ve ağır dehidratasyon, metabolik asidoz ve hipokalemi ve hipovolemik şoka ilerleyebilir.
Gastroenterit: Toksin yapmayan V. cholerae O1 ile non-O1 serotipleri, daha hafif ishalli hastalık yaparlar.

Vibrio parahaemolyticus

Gastroenterit: Genelde gürültülü başlayan fakat kendiliğinden iyileşen, sulu ishal ve bulantı, kusma, abdominal kramplar, başağrısı, düşük derecede ateşle seyreder.
Yara enfeksiyonu: Kontamine sulara maruz kalmakla ilişkilidir.

Vibrio vulnificus

Yara enfeksiyonu: Eritem, ağrı, bül formasyonu, doku nekrozu ve septisemi ile karakterize, ciddi, potansiyel ölümcül enfeksiyonlardır.

Klinik Olgu 31–1. *Vibrio cholerae*'nın Sebep Olduğu Kolera

Kolera, Afrika, Asya ve Güney Amerika'da çok yaygın olmasına rağmen, toksijenik *V. cholerae* O1, ABD'nin körfez kıyısı boyunca da endemiktir. ABD'de bildirilen çoğu hastalık, toplumda aktif bir kolera salgınının olduğu ülkelere seyahat edenlerde görülür. Bununla beraber, Katrina ve Rita kasırgaları sonrasında , körfez boyundaki kıyı topluluklarında uygunsuz hijyen, kolera riskini artırmıştır (izleyen raporda gösterildiği gibi). (Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 55:31-32, 2006). Rita kasırgasının, güneydoğu Louisiana halkına çok büyük zarar vermesinden 3 hafta sonra, 43 yaşında bir erkek ve onun 46 yaşındaki karısında ishal gelişti. Kadında hafif bir ishal varken, adam ertesi gün, ateş, kas ağrısı, bulantı-kusma, abdominal kramplar ve şiddetli ishal ve dehidratasyonla hastaneye yatırıldı. Hızlıca tam böbrek yetmezliği ve solunum ve kalp yetmezliği gelişti. Antibiyotik tedavisi ve agresif rehidratasyon tedavisi ile eski sağlık durumuna gelerek iyileşti. Her iki hastanın dışkı örneklerinden de, toksijenik *V. cholerae* O1, serotip İnaba, biyotip Eltor izole edilmiştir. İzolatlar, birbirinden ve daha önce körfez kıyısı ile ilişkili diğer izolatlardan, PFGE ile ayırt edilememiştir.

kuluçka dönemi (ortalama 24 saat) sonrasında, patlayıcı tarzda sulu ishalli hastalık gelişir. Ağır olgular hariç, dışkı örneklerinde görünür kan veya mukus bulunmaz. Başağrısı, abdominal kramplar, bulantı, kusma ve düşük derecede ateş, 72 saat veya daha fazla devam edebilir. Hasta çoğunlukla sorunsuz bir şekilde iyileşir. Kontamine deniz sularına maruz kalan kişilerde, Bu bakteri ile yara enfeksiyonları oluşabilir.

Vibrio vulnificus (Klinik Olgu 31-3)

Özellikle virülan bir *Vibrio* türü olan *V. vulnificus*, ABD'deki vibrio ilişkili ölümlerin %90'ından fazlasının sorumlusudur. En

Klinik Olgu 31–2. Çiğ İstiridye, Küresel Isınma ve *Vibrio parahaemolyticus*

ABD'de, *V. parahaemolyticus*'un bilinen en büyük salgınlarından biri 2005'de bildirilmiştir. (McLaughin J. Et al.,N. Engl J Med 353:1463-1470, 2005). Nevada Epidemiyoloji Bürosu, Alaska gezi gemisinde sunulan çiğ istridye yenmesinden 1 gün sonra gastroenterit gelişen bir kişiden *V. parahaemolyticus* izolasyonu bildirmiştir. Epidemiyolojik araştırma, birkaç hatta bir tane bile çiğ istridye tüketimini takiben gastroenterit gelişen kişi sayısının 62 kişi (atak hızı %29) olduğunu belirlemiştir. Hastalanan kişilerde sulu ishale ek olarak abdominal kramp (%82), titreme (%44), miyalji (%36), başağrısı (%32) ve kusma (%29) görülmüş ve semptomlar ortalama 5 günde sonlanmıştır. Hiç kimsenin hastaneye yatması gerekmemiştir. Tüm istiridyeler tek bir çiftlikten sağlanmış ve Temmuz ve Ağustosta bu çiftlikteki su sıcaklığının 16.6°C ve 17.4°C olduğu kaydedilmiştir. Su sıcaklığının 15°C'nin üzerinde olması *V. parahaemolyticus*'un üremesi için uygun bir durumdur: 1997'den beri, istridye çiftliğindeki su sıcaklığı ortalaması 0.21°C artmış ve şimdi hep 15°C'nin üzerinde kalmıştır. Böylece küresel ısınma *V. parahaemolyticus* ve ilişkili gastrointestinal hastalığa kadar dayanmıştır.

Klinik Olgu 31–3. *Vibrio vulnificus*'un Neden Olduğu Septisemi

V. vulnificus'a maruz kalma sonrasında en iyi bilinen komplikasyonlar, septisemi ve yara enfeksiyonlarıdır. Aşağıdaki klinik olgu, haftalık morbidite ve mortalite raporunda (MMWR, 45-621-624, 1996) yayınlanmıştır ve bu hastalığın tipik özelliklerini göstermektedir. Alkolizm ve insüline bağımlı diyabet hikayesi olan 38 yaşında bir erkek hastada, çiğ istiridye yedikten 3 gün sonra ateş, titreme, bulantı ve miyalji gelişmiş. Ertesi gün, bölgesel bir hastaneye, yüksek ateş ve sol bacağında iki nekrotik lezyonla başvurmuş. Sepsis klinik tanısı konmuş ve hasta bir yoğun bakıma transfer edilmiş. Antibiyotik tedavisi başlanmış ve 2 gün sonra, hastaneye geldiğinde alınan kan kültüründen, *V. vulnificus* izole edilmiş. Agresif tıbbi işlemlere rağmen, hasta bozulmaya devam etmiş ve hastaneye yatışının 3. gününde ölmüş. Bu olgu, hızlı, sıklıkla fatal ilerleyen *V. vulnificus* hastalığını ve özellikle karaciğer hastalığı olan kişilerde, çiğ istridye yemenin risk faktörü olduğunu göstermektedir.

sık görülen tablo, kontamine çiğ istridye tüketimi sonrası **primer septisemi** veya kontamine deniz suyuna maruz kalma sonrası hızla ilerleyen **yara enfeksiyonudur**. Primer septisemili hastalarda ani başlayan ateş ve titreme, kusma, ishal ve karın ağrısı vardır. Sıklıkla, doku nekrozlu ikincil deri lezyonları görülür. *V. vulnificus* septisemisi olan hastalarda mortalite %50'ye kadar yükselebilir. Yara enfeksiyonları, yara yerinde şişlik, kızarıklık ve ağrı ile başlar ve arkasından vezikül veya büller ve sonunda da sistemik ateş ve titreme bulgularıyla birlikte doku nekrozu gelişir. Yara enfeksiyonları ile ilişkili mortalite %20 ile %30 arasındadır. *V. vulnificus* enfeksiyonları karaciğer hastalığı, hematopoietik hastalık veya kronik böbrek yetmezliği olanlar ile immünosüpresif ilaç alanlarda en ağır seyir gösterir.

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

Vibrio türleri, küçük (0.5 – 1.5x3 μm), kıvrık, gram negatif basillerdir. Diğer enteriklerden ayırt edilemediğinden, **dışkının direkt mikroskopik incelemesi önerilmez.** Gram boyalı yara örneklerinin incelenmesi yararlı olabilir ve bir vibrio enfeksiyonunun klinik ve epidemiyolojik kanıtını destekler.

Kültür

Vibrio bakterileri, **asit veya kuru ortamda zor yaşarlar**. Örneklerin, hastalığın erken döneminde toplanması ve kültür ortamına hemen inoküle edilmesi gerekir. Eğer kültür gecikecek ise örnek, Cary-Blair transport besiyeri ile karıştırılmalıdır. Vibriolar, enterik patojenlerin çoğu için transport besiyeri olarak kullanılan buffered glycerol-saline'de çok uzun süre canlı kalamazlar.

Vibriolar, kanlı agar ve MacConkey agar dahil olmak üzere, klinik laboratuvarlarda dışkı ve yara kültürleri için en çok kullanılan besiyerlerinde ürerler. Karışık bakteri içeren

örneklerdeki (örn., dışkı gibi) vibrioları elde edebilmek için, Vibriolar için özel seçici agar (örn., Thiosulfate citrate bile salts sucrose [**TCBS**] agar) ve zenginleştirici buyyon da (örn., **Alkaline peptone broth;** pH. 8.6) kullanılabilir. İzolatlar, seçici biyokimyasal testlerle identifiye edilir ve polivalan antiserumlarla serotiplendirilirler. Halofilik vibrioların identifikasyon testlerinde, biyokimyasal testler için kullanılacak besiyerlerine %1 sodyum klorür eklenmesi gerekir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Koleralı hastalara, masif sıvı kaybı hipovolemik şoka neden olmadan önce hızla **sıvı ve elektrolit replasman** tedavisi yapılmalıdır. Antibiyotik tedavisi, ikincil değeri olmasına rağmen, toksin yapımını azaltır ve bakterinin daha hızlı eliminasyonunu sağlar. **Azitromisin,** çocuk ve erişkin için ilk seçilecek ilaçtır. Direnç nedeniyle siprofloksasin, furazolidon ve trimetoprim-sulfametoksazolün (daha önce önerilen ilaçlar) etkinlikleri sınırlıdır.

Ağır enfeksiyonlu hastalarda sıvı ve elektrolit tedavisine ilaveten antibiyotik tedavisi kullanılabilmesine karşın, *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteriti genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. *Vibrio vulnificus* yara enfeksiyonları ve septisemisi, öncelikle antibiyotikle tedavi edilmelidir. Minosiklin ile florokinolon veya sefotaksim kombinasyonu, en etkin tedavi olarak görünmektedir.

V. cholerae ile enfekte kişiler, akut hastalığın ilk birkaç günü bakteri yayarlar ve yeni enfeksiyonların önemli kaynağı durumundadırlar. Uzun süreli *V. cholerae* taşıyıcılığı olmuyorsa da vibriolar nehir ağzı ve deniz reservuarlarında serbestçe yaşayabilirler. **Sadece hijyenin iyileştirilmesi hastalığın etkin kontrolünü sağlayabilir.** Bunlar, kirli suların uygun işletimi, su kaynaklarının kontaminasyonunun elimine edilmesinde saflaştırma sistemlerinin kullanılması ve gıda kontaminasyonunu önleyici uygun adımların uygulanmasıdır.

Çeşitli **kolera aşıları** geliştirilmiştir, hiçbiri uzun süreli koruma sağlamamıştır. B alt birimle kombine inaktive tam hücreli *V. cholerae*'dan oluşan oral bir aşı ile yapılan saha çalışmasında, aşılananların %62'sinde bir yıl boyunca koruma gösterilmiştir. Toplumun önemli bir kısmı aşılanmışsa, tüm toplumda kolera insidansının da azaldığına (**kitle immünitesi**) dikkat çekilmiştir. Maalesef bağışıklık için çoklu doz aşı gerekmektedir ve koruma aşıdan sonra 2-3 yılda biter. Canlı atenue bir aşı da dahil olmak üzere başka aşılar geliştirilmektedir. O139 suşu için aşı yoktur. Hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat edenlerde enfeksiyon riskini azaltmak için tetrasiklin profilaksisi de kullanılmış fakat koleranın yayılımını önlememiştir. *V. cholerae*'nın enfeksiyon dozu yüksek olduğundan, uygun hijyen uygulayan kişilerde genelde antibiyotik profilaksisi gereksizdir.

Aeromonas

Aeromonas, morfolojik olarak *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerine benzeyen, **gram negatif, fakültatif anaerob, fermentatif bir basildir**. Vibriolar gibi, bu bakterilerin taksonomisinde de kapsamlı bir reorganizasyon yapılmıştır. Çoğu insan hastalığı ile ilişkili olan 21 *Aeromonas* türü tanımlanmıştır. En önemli patojenler, ***Aeromonas hydrophila***, ***Aeromonas caviae*** ve ***Aeromonas veronii*** biyovar *sobria*'dır. Taze ve hafif tuzlu sularda her zaman bulunur.

Aeromonas türleri, üç şekilde hastalık yapar: (1) **İshalli hastalık**- sağlıklı kişilerde, (2) **Yara enfeksiyonları**, (3) **Fırsatçı sistemik hastalık**- immündüşkün hastalarda (özellikle hepatobiliyer hastalığı veya altta malignansisi olanlarda). Barsak hastalığı; akut sulu ishal, ciddi karın ağrısı ve dışkıda kan ve lökosit ile karakterize dizanterik ishal ve aralıklı ishal görülen kronik bir hastalık şeklinde görülür. Kişilerde, güz aylarında en yükseğe çıkan, gastrointestinal taşıyıcılık gözlenmiştir. Bu nedenle, barsak örneklerinde *Aeromonas* izolasyonunun önemi, hastanın klinik tablosu ile birlikte değerlendirilmelidir. Gastroenterit, tipik olarak kontamine su veya gıda (örn., Taze üretilmiş et ve süt ürünleri) alımı sonrası gelişir. Diğer taraftan yara enfeksiyonları genelde kontamine suya maruz kalınan travmatik yaralanmadan sonra meydana gelir. Bir nadir *Aeromonas* yara enfeksiyonu şekli, barsağında *A. veronii* biyovar *sobria* kolonize olan tıbbi sülük kullanımı ile ilişkilidir. (Klinik Olgu 31-4)

Aeromonas'ın, çok sayıda potansiyel virülans faktörü (örn., Endotoksin, hemolizin, ısıya duyarlı ve ısıya dirençli enterotoksin) tanımlanmıştır ancak hastalıktaki kesin rolleri bilinmemektedir.

Klinik Olgu 31–4. Tıbbi Sülükler ve *Aeromonas* Yara Enfeksiyonları

Tıbbi sülükler (Hiruda medicinalis), cerrahi yara greftinde kan akımını uyarmak için plastik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülükler, durgun kanları çıkarır ve sülük alındıktan 48 saat sonrasına kadar deri greftine kanın sızmasını uyarır. Bu kanama, bir trombin inhibitörü olan hirudin (cins adının kaynağı) aracılığıyladır ve bu madde sülüğün tükrüğünde bulunur. *Aeromonas*, sülük barsağında bulunur ve sülüğün kanı sindirmekte kullandığı proteolitik enzimleri üretirler. Snower D. ve ark. tarafından açıklanan hastada gösterildiği gibi, sülük kullanmanın tek komplikasyonu, *Aeromonas* ile yara enfeksiyonudur (J. Clin Microbiol 27:1421-1422, 1989). 62 yaşında kadın hastanın alnından, bazal hücreli epitelyumyoma çıkarılmış ve cerrahi alan deri grefti ile kaplanmış. Tıbbi sülükler, greft yerindeki şişliği gidermek için kullanılmış. Sülükler, bir sülük tankından çıkarılmış ve dört ayrı zamanda 1'er saatliğine yaraya uygulanmış. İlk cerrahi müdahaleden 11 gün sonra, greft enfekte olmuş ve çıkarılmış. Bu greftten, sülüklerden ve sülük tankından alınan sudan kültürlerde *Aeromonas* pozitif bulunmuş. Hasta parenteral antibiyotikle tedavi edilmiş ve sülük kullanmaksızın yeniden greftleme başarılı olmuş.

Akut ishalli hastalık kendini sınırlar ve etkilenen kişilerde sadece destek bakımı önerilir. Antimikrobik tedavi, kronik ishali, yara enfeksiyonu veya sistemik hastalığı olanlarda gereklidir. *Aeromonas* türleri; penisilinlere, sefalosporinlerin çoğuna ve eritromisine dirençlidir. ABD'de ve Avrupa'da izole edilen *Aeromonas* suşlarına karşı **Siprofloksasin** sürekli etkilidir. Ancak Asya suşlarında direnç bildirilmiştir. Bu yüzden florokinolonların uzun süreli etkinliği izlenmelidir. Gentamisin, amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazol de aeromonadların çoğuna karşı aktiftir.

Olgu Çalışması ve Sorular

New York'ta, iki günlük ciddi sulu ishali olan 57 yaşında erkek bir hasta hastaneye yatırılmış. Hastalığı, Ekvator'dan döndükten 1 gün sonra başlamış. Hasta dehidrate imiş ve elektrolit dengesizliği (asidoz, hipokalemi) sıkıntısı varmış. Sulu ishal sonucu oluşan kayıpların kompanse edilmesi için yapılan sıvı ve elektrolit replasmanı sonrası hasta, sorunsuz iyileşmiş. Dışkı kültüründe *V. cholerae* pozitif bulunmuş.

1. Koleranın karakteristik klinik semptomları nelerdir?
2. Bu hastalıkta en önemli virülans faktörü nedir? Başka hangi virülans faktörleri açıklanmıştır? Bunların etki mekanizmaları nelerdir?
3. Bu hasta, bu enfeksiyonu nasıl almıştır? Bu durum, *V. parahaemolyticus* veya *V.vulnificus*'un neden olduğu enfeksiyonlara yakalanmaktan nasıl ayırt edilir?
4. Enfeksiyonun endemik olduğu alanlarda kolera nasıl kontrol edilebilir?

Kaynakça

Albert MJ, Nair GB: *Vibrio cholerae* O139-10 years on. Rev Med Microbiol 16:135-143, 2005.

Ali M, et al: Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: A reanalysis. Lancet 366:44-48, 2005.

Klose KE: Regulation of virulance in *Vibrio cholerae*. Int J Med Microbiol 291:81-88, 2001.

Ko W-C, Chuang Y-C: *Aeromonas* bacteremia: Review of 59 episodes. Clin Infect Dis 20:1298-1304, 1995.

Lacey SW: Cholera: Calamitous past, ominous future. Clin Infect Dis 20:1409-1419,1995.

McLaughin JB, et al: Outbreak of *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteritis associated with Alaskan oysters. N Engl J Med 353:1463-1470,2005.

Oliver JD: Wound infections caused by *Vibrio vulnificus* and other marine bacteria. Epidemiol Infect 133:383-391, 2005.

Saha D, et al: Single-dose azithromycin for treatment of cholera in adults. N Eng J Med 354:2452-2462, 2006.

Snower DP, et al: *Aeromonas hydrophila* infection associated with the use of medicinal leeches. J Clin Microbiol 27:142-1422, 1989.

Yeung PSM, Boor KJ: Epidemiology, pathogenesis, and prevention of foodborne *Vibrio parahaemolyticus*. Foodborne Pathog Dis 1:74-88, 2004.

32

Kampilobakterler ve Helikobakterler

Çeviren: Faruk Aydın

İlk keşfedildikleri günden bugüne kadar bu bakterilerin sınıflandırılması (Kutu 32–1) sürekli değişmektedir. Ancak moleküler tekniklerle hücre duvar proteinleri ve lipitlerinin belirlenmesi, serolojik özellikler ve biyokimyasal incelemeler sonucu birçok karışıklığın çözülmesi sağlamıştır. Bu grup bakteriler rRNA süper ailesi, düşük guanozin+sitozin oranı, karbonhidratları fermente ve oksidize edememe, mikroaerofilik üreme gereksinimleri (üremek için yalnızca redüklenmiş oksijen düzeyi yeterli olmaktadır) gibi özellikleriyle spiral gram negatif basiller içinde yer almaktadır.

Kampilobakter (Kutu 32–2)

Kampilobakter cinsi küçük (0.2–0.5 µm en, 0.5-m µm uzunluk) **virgül şeklinde gram negatif basillerden** oluşmaktadır (Şekil 32–1). Polar flajellası ile hareketli bakterilerdir, birçok türü **mikroaerofiliktir**. Atmosferik koşullardan daha az oksijen, artmış hidrojen ve karbondioksit düzeylerinde aerobik olarak üreyebilmektedir. Şimdiye kadar toplam 25 tür ve 11 alt tür tanımlanmıştır. Bunların birçoğu insan hastalıklarıyla ilişkilidir. Ancak dört tanesi insanlar için ciddi patojendir (Tablo 32–2).

Kampilobakter'lerin oluşturduğu primer hastalıklar gastroenterit ve septisemidir. ***Campylobacter jejuni*** Amerika Birleşik Devletleri'nde bakteriyel gastroenteritlerin en sık nedenidir. ***Campylobacter coli*** ise bakteriyel gastroenteritlerin %2-5'inden sorumludur. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olması beklenmektedir.

Campylobacter upsaliensis insanlarda önemli bir gastroenterit etkenidir ancak bu hastalığın gerçek insidansı konvansiyonel kültür yöntemleriyle (Diğer kampilobakter'lerin izolasyonunda kullanılan antibiyotikler tarafından inhibe edilmektedir) tahmin edilememektedir. Diğer türlerden bazıları seyrek olsa da gastroenterit ve sistemik enfeksiyon etkeni olabilmektedir. Diğer türlerden farklı olarak *Campylobacter fetus* menenjit, septik abortus, artrit, septik tromboflebit, bakteriyemi gibi sistemik enfeksiyonlardan yaygın bir şekilde sorumludur.

Fizyoloji ve Yapı

Kampilobakterler tipik gram negatif bakteri hücre duvarı yapısına sahiptir. Bu cinsin major antijeni dış membran lipopolisakkaritidir. Ek olarak farklı somatik O antijenleri ve ısı labil kapsüler ve flajeller antijenlere sahiptir. Klinik izolatların epidemiyolojik sınıflandırılmasında bu antijenler kullanılmaktadır. Kampilobakterlerin gastrointestinal hastalıklardaki rolü geç anlaşılmıştır. Çünkü bu mikroorganizmalar **mikroaerofilik** koşullarda üreyebilmektedir. ***C. jejuni*** **42°C**'de 37°C'den daha iyi ürer. Bu özellikleri nedeniyle dışkı örneklerinden izolasyonları özel tekniklerin kullanılmasına gereksinim göstermektedir. **Küçük boyutlu** olan bu bakteriler dışkı örneklerinin filtrasyonu ile, 0.45 µm boyutlarındaki filtrelerden geçerek zenginleştirilmekte diğer bakteriler tutulmaktadır. Bugüne kadar virüsler için kullanılan bu yöntem bakteriler için ancak son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır.

Patogenez ve İmmünite

Campylobacter hastalıklarının araştırılmasında hayvan modelleri olmaması nedeniyle virülans faktörlerinin rolünün belirlenmesi güçlükler göstermektedir. *Campylobacter jejuni* en iyi çalışılan tür olup adhezinleri, sitotoksik enzimleri, enterotoksini tanımlanmış olmasına rağmen bunların hastalık esnasındaki spesifik rolü tam olarak belirlenememiş, enfektif dozunun artmasıyla hastalık oluşturma riskinin arttığı gösterilmiştir. Mide asiti ile bakteriler öldürüldüğünde hastalığın ortaya çıkışı için koşullar zorlaşmakta ancak bunun tersi mide asit sekresyonu nötralize edildiğinde hastalığın ortaya çıkışı kolaylaşmaktadır. Konağın bağışıklık

Kutu 32–1. Önemli Kampilobakter ve Helikobakter Türleri

Organizma	Tarihi Kaynak
Campylobacter	*kampylos.* "curved"; "rod" (kıvrık basil)
C. jejuni	jejuni, jejunumdan
C. coli	coli, kolondan
C. fetus	Fetus enfeksiyonları nedeniyle
C. upsaliensis	Upsala, İsviçre
Helicobacter	helix, spiral bakteri
H. pylori	Pilor, mide pilor kısmı
H. cinaedi	bir homoseksüel erkekten izole edilmiş
H. fennelliae	Organizmayı ilk izole eden kişinin soyadından

Kutu 32–2. Özet: *Campylobacter*

Biyoloji, Virülans ve Hastalıklar

İnce, kıvrık, gram negatif basil
Adezyon ve hareketliliğiyle intestinal mukozaya invazyon ve zayıf kolonizasyon
Bakteriyel kapsül ve yüzey glikosfingolipitlerin nöral dokuya benzerliği nedeniyle antijenik çapraz reaksiyonlar nedeniyle otoimmün Guillan-Barre sendromuna neden olabilme
Oluşturduğu yaygın hastalıklar diyareli akut enterit , malazi, ateş ve abdominal ağrı
Hastalıkların çoğu kendini sınırlayan özellikte ancak bir hafta ve daha fazla devam edebiliyor
C. fetus septisemi etkeni olabilir ve birden çok organa yayılabilir

Epidemiyoloji

Zoonotik enfeksiyonlar, hijyen koşulları bozuk ortamlar
Kontamine gıda, pastörize edilmemiş süt veya kontamine sular
İnsandan insana geçiş yaygın değil
Dünyanın her yerinde görülen enterik enfeksiyonlar giderek artmakta

Tanı

Dışkıda "S" şeklinde yoğun basil
Mikroaerofilik inkübasyon, zenginleştirilmiş besiyeri, yüksek inkübasyon sıcaklığı
Dışkıda kampilobakter antijeninin saptanması ve kültürle karşılaştırma

Tedavi, Önlem ve Kontrol

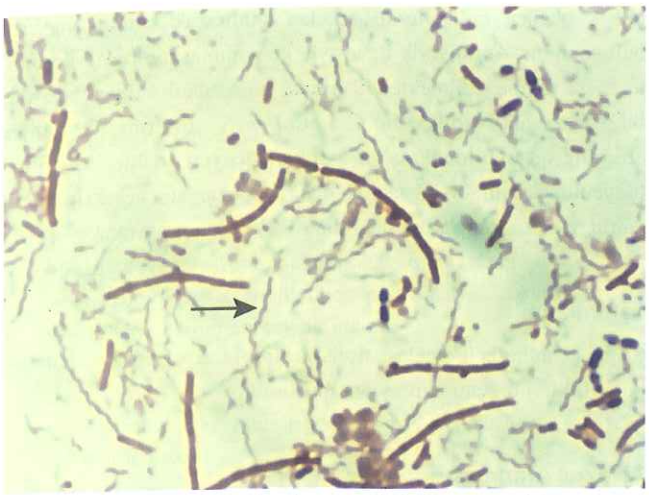
Sıvı ve elektrolit replasmanı
Şiddetli gastroenteritte ve septisemide eritromisin ya da azitromisin tedavisi
Pastörize gıda ve kontaminasyon önlemleri alınmış su tüketimi

durumu hastalığın şiddetini etkilemektedir. Hastalığın endemisitesinin yüksek olduğu toplumlarda yaşayan insanların serumlarında sekretuvar antikorlar ölçülebilir düzeylere çıkabilmekte ve hastalık şiddeti yüksek olamamaktadır. Konakta hipogammaglobulinemi olması durumunda *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu uzamakta ve şiddetini artırmaktadır.

Campylobacter jejuni'nin neden olduğu gastrointestinal hastalıkta **jejunumun mukozal yüzeyinde histolojik hasarlar** oluşmakta, ileum ve kolonda da bu hasarlar görülebilmektedir. Mukoza yüzeyi ülserli, ödemli ve kanlı görünüm almaktadır. Salgı epitelinde kript abseleri, lamina propriada nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücre ilfiltrasyonu gelişmektedir. Bu iltihabi süreç bakterilerin intestinal invazyonu sonucu gelişmektedir. *Campylobacter jejuni* izolatlarında sitopatik toksin, enterotoksin ve endotoksik aktivitenin etkisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Örneğin enterotoksini olmayan suşlar yine de patojen olabilmektedir.

Campylobacter jejuni ve *Campylobacter upsliensis*; günler içinde ilerleyen simetrik güç kaybı ile tanımlanan ve periferik sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan **Guillan-Barre Sendromu** ile ilişkilidir. İyileşmesi aylar hatta daha da uzun zaman gerektirmektedir. Yaklaşık 1000 kampilobakter hastasının birinde görülen bu sendromun *Campylobacter* hastalıklarının genel bir komplikasyonu olduğu söylenemez. Bu sendrom spesifik olarak bir serotiple (*Campylobacter jejuni* serotip 0:19) ilişkilidir. Bu sendromun patogenezinde **antijenik çapraz reaksiyonun** neden olduğuna inanılmaktadır. Kampilobakter'lerin bazı türlerinin yüzey lipopolisakkaritleriyle periferik sinirlerin gangliozidleri birbirine benzemektedir. Bu benzerlik nedeniyle spesifik olarak kampilobakter türlerine karşı gelişen antikorlar periferik sinir dokusuna zarar vermektedir. *Campylobacter* enfeksiyonlarının bir başka komplikasyonu bağışık sistemle ilişkili geç görülen **reaktif artrit**tir. Haftalardan yıllara kadar değişen sürelerde eklemlerde gelişen şişlik ve ağrı ile karakterizedir.

Bunlar dışında *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* bakteriyemiye (1000 enfeksiyonda 1.5 oranında) neden olabilmektedir. *Campylobacter fetus* distal odaklardan kan ve gastrointestinal sisteme yayılabilmektedir. Bu klinik tablo genellikle iyi gelişememiş ve immün yetmezlikli (Karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, kronik alkolizm veya malinitesi olan hastalar) kişilerde görülmektedir. In vitro çalışmalarda serumun antikor- bağımlı öldürücü etkisine karşı *Campylobacter fetus*'un dirençli olduğu *Campylobacter jejuni* ve diğer kampilobakter türlerinin hızlıca öldürüldüğü görülmüştür. *Campylobacter fetus*'un ısıya stabil, kapsül benzeri bir protein **(S protein)** ile



Şekil 32–1. Fekal örnekten hazırlanmış miks kültür. *Campylobacter jejuni* ince, kıvrık, gram negatif basil olarak görülüyor.

çevrili olduğu, bununda kompleman ilişkili serumun öldürücü etkisine karşı koruyucu olduğu (C3b'nin bakteriye bağlanmasını inhibe ettiği) görülmüştür. *Campylobacter fetus* bu proteini kaybettiğinde virülansını yitirmektedir.

Tablo 32–1. İnsan Hastalıklarıyla Yakın İlişkili *Campylobacter* Türleri

Tür	Genel Rezervuar, Konak	İnsan Hastalığı
C. jejuni	Kümes hayvanları, sığır, koyun	Gastroenterit, ekstraintestinal enfeksiyonlar, Guillan-Barre sendromu, reaktif artrit
C. coli	Domuz, kümes hayvanları, koyun, kuşlar	Gastroenterit, ekstraintestinal enfeksiyonlar
C. fetus	Sığır, koyun	Vasküler enfeksiyonlar (örn. Septisemi, septik tromboflebit, endokardit), meningoensefalit, gastroenterit
C. upsaliensis	Köpek, kedi	Gastroenterit, ekstraintestinal enfeksiyonlar

Epidemiyoloji

Campylobacter enfeksiyonları bir zoonozdur. Rezervuar olan çeşitli hayvanlardan (Tablo 32–1) bulaşmaktadır. İnsanlar bu enfeksiyonları kontamine yiyecek, süt ve su ile (*C. jejuni* ve *C. coli*) alırlar. Gelişmekte olan ülkelerde kampilobakter enfeksiyonlarının yarısından çoğu **kontamine yiyecekler** nedeniyledir. Ancak *C. upsaliensis* enfeksiyonları primer olarak evcil köpekler (sağlıklı taşıyıcı veya diyareli ev hayvanları) ile temasla alınmaktadır. Kampilobakterler gıdalarla alındıktan sonra mide asicinde nötralize olabilmekte ve enfeksiyon oluşturma potansiyeli azalmaktadır. İnsandan insana fekal-oral bulaş olabilmektedir. Ancak **hastalıkların yayılmasında gıdaların ellenmesi bulaş için yaygın bir yol değildir.**

Halk sağlığı laboratuvarlarında raporlamaların sağlıklı yapılmaması nedeniyle kampilobakter enfeksiyonlarının güncel sıklığı bilinmemektedir. Son 10 yılda hastalığın görülme oranının gıda tekniklerinin gelişimi ile birlikte düştüğü bilinmektedir. Ancak Amerika'da yıllık 1,4 ile 2 milyon olgu tahmin edilmektedir. Bu tahminler *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonlarından daha fazladır. Aslında *Campylobacter upsaliensis*'in (%10) genel tekniklerle izole edilememesi nedeniyle, *Campylobacter* enfeksiyonlarının bu tahminden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Hastalık yıl boyu görülmesinin yanında ilk ve sonbaharda epidemiktir. **Yeni doğan ve küçük çocuklarda** en sıktır. İkinci sıklıkta saptandığı yaş aralığı 20-40 yaş erişkinlerdir. Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın görülme sıklığı daha yüksektir ve yeni doğan ve küçük çocuklarda hastalık semptomatik seyretmekte iken erişkinlerde daha çok asemptomatik taşıyıcılık söz konusudur.

Campylobacter fetus enfeksiyonları rölatif olarak daha az sıklıktadır. Yıllık 250 vaka olarak rapor edilmektedir. *C. jejuni* ve *C. fetus*'un primer enfeksiyonları yaşlı immün yetmezlikli insanlarda görülür.

Klinik Tablolar (Klinik Olgu 32–1)

C. jejuni, *C. coli* ve *C. upsaliensis* ile meydana gelen **gastrointestinal enfeksiyonlar** diyareli ateş ve karın ağrısı ile seyir gösteren **akut enterit** şeklindedir. Hastalığın pik yaptığı günlerde daha fazla miktarda dışkı çıkarılmaktadır. Dışkı çıplak gözle kanlı olarak görülebilir. Hastalık genellikle kendini sınırlayan ancak semptomları bir hafta veya daha fazla süren bir karaktere sahiptir. Klinik bulgular kolitis, **apendisiti taklit eden abdominal ağrı** ve bakteriyemidir. Kronik barsak enfeksiyonları bağışık yetmezlikli kişilerde görülür ve tedavisi güçtür. Çeşitli barsak dışı enfeksiyonlar rapor edilmiştir ama rölatif olarak düşüktür. **Guillan-Barre sendromu** ve **reaktif artrit** bu enfeksiyonların iyi tanımlanmış komplikasyonlarıdır. *C. fetus* diğer kampilobakter-lerden farklı olarak **intravasküler**

Klinik Olgu 32–1. *Campylobacter jejuni* Enteriti ve Guillan-Barré Sendromu

Scully,et al.(N Engl J Med 341:1996-2003, 1999) Klinik hikayesi aşağıda verilmiş olan 74 yaşında kadın hastada *C. jejuni* enteritinden sonra Guillan-Barre Sendromu gelişmiş. Bir hafta süren ateş, sulu diyare, kusma, abdominal ağrı, konuşma bozukluğu ile hastaneye başvurmuş. Konuşma bozukluğuna rağmen oryente ve yazabiliyordu. Perioral hissizlik, bilateral pitozis, fasiyal kaslarda güçsüzlük vardı, pupil reaksiyonu yoktu. Nörolojik muayenesinde bilateral üst ekstremitede ve göğüs kaslarında güçsüzlük vardı. 2. gün; Adale güçsüzlüğü bacaklarına yayılmış. 3.gün; hastanın mental durumu normal ancak hareket edemiyor ve ayaklarının üzerinde duramıyordu. Dokunma duyusu normal, derin tendon refleksleri yoktu. Dışkı örneklerinden *C. jejuni* izole edildi. Klinik olarak Guillan-Barre Sendromu tanısı kondu. Yoğun medikal tedaviye rağmen nörolojik bulgular rehabilitasyon merkezinde 3 ay devam etti. *C. jejuni*'nin önemli bir komplikasyonu olarak kabul edildi.

(septisemi, endokardit, septik tromboflebit) ve **barsak dışı** (meningoensefalit, abse) **enfeksiyonlara** neden olur. *C. fetus* enfeksiyonları daha çok yaşlı bağışık yetmezlikli kişilerde görülür.

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

Kampilobakterler oldukça incedirler ve Gram boya ile boyanmış örneklerde iyi görülemezler. Bu nedenle Gram boyanın hassasiyeti düşüktür. **İnce "S" harfi şeklinde** görülmeleri karakteristiktir. Dışkı örneklerinde oldukça spesifik görünümdedirler (Şekil 32–1).

Antijen Aranması

C. jejuni ve *C. coli* aranmasına yönelik ticari immunoassay kitler mevcuttur. Kültür ile karşılaştırıldıklarında bu testlerin duyarlılığı %80–90, hassasiyetleri %95 dolayındadır. Bazı *C. upsaliensis* suşları da bu testlerde reaktiftir.

Kültür

C. jejuni, C. coli ve *C. upsaliensis* suşları **mikroaerofilik atmosfer** koşullarında (%5–7 oksijen, %5–10 karbondioksit ve dengeleyici nitrojen) altında üreyebildiği için yıllarca tanımlanamamıştır. Buna ek olarak diğer bakterilerden farklı olarak daha **yüksek inkübasyon sıcaklığına** (42 °C) gereksinim göstermesi, selektif besiyerine gereksinim göstermeleri de uzun yıllar tanımlanamama nedenlerindendir. Bir başka deyişle farklı atmosfer koşullarında, yüksek inkübasyon sıcaklığına, selektif besiyerine gereksinimleri nedeniyle yıllarca kültürleri yapılamamıştır. Uygun besiyerlerine ekim yapılarak gaz üreten ticari kitlerle jar içinde üretimleri başarılmaktadır. Besiyerinde toksik oksijen radikallerini ortadan kaldıracak karbon ve kan bulunmalıdır. Antibiyotik ilavesiyle kontaminasyon bakterilerinin üremesi inhibe edilmektedir. Ancak unutulmaması gereken bir bilgi bazı antibiyotiklerin *C. upsaliensis* suşlarını da inhibe ettiğidir. Kampilobakter'ler **yavaş üreyen** bakteriler olup üreyebilmek için 48–72 saatten daha fazla zamana gereksinimleri vardır. *C. fetus* termofilik değildir ve 42 °C'de üreyemez.

Tanımlama

Seçici koşullarda üremeleri, tipik morfolojileri, oksidaz ve katalaz pozitiflikleri ön tanı için uygun ipuçlarıdır.

Antikor Aranması

IgM ve IgG gibi serolojik testler epidemiyolojik araştırmalar için kullanışlıdır ancak hastalığın tanısı ve mevcut hastalığın belirlenmesine yönelik kullanılmazlar.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Kampilobakterlerin neden olduğu gastroenteritler kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konması koşuluyla tipik kendini sınırlayan enfeksiyonlardır. Antibiyotik kullanımı şiddetli enfeksiyonlarda ve septisemide endikedir. Kampilobakterler makrolidlerinde içinde bulunduğu (eritromisin, azitromisin, klaritromisin) tetrasiklin, aminoglikozid, kloramfenikol, klindamisin, amoksisilin/klavulanik asit ve imipenem gibi geniş bir antibiyotik gurubuna karşı hassastırlar. Birçok suş penisilin, sefalosporin ve sulfonamidlere karşı dirençlidir. **Eritromisin ve azitromisin** enterit tedavisinde ilk seçilmesi gereken antibiyotiklerdir. Tetrasiklinler ve kinolonlar ikincil antibiyotiklerdir. Florokinolonlara karşı direnç yükselmektedir o nedenle bu antibiyotikler daha az etkilidir. Amoksisilin/klavulonik asit çocuklarda tetrasiklin yerine kullanılmaktadır. Sistemik enfeksiyonlarda aminoglikozid, kloramfenikol ve imipenem önerilmektedir.

Enterik kampilobakterlere maruz kalmamak için pastörize yöntemlerle hazırlanmamış gıdalardan kaçınmak ve güvenlik önlemleri alınmış su kaynaklarından yararlanmak gerekir. Tavuk, hindi gibi rezervuar olan hayvanların kalıcı kaynak oluşturmaması için gerektiğinde elimine edilmeleri gerekir.

Helicobacter (Kutu 32–3)

B tipi gastriti (mide antrumunda kronik inflamasyon) olan bir hastadan 1983 yılında kampilobakterlere benzeyen gram **negatif spiral şekilli** bakteriler izole edildi ve orijinal olarak kampilobakterler gibi sınıflandırıldı. Daha sonra yeniden yapılan çalışmalarda "*Helicobacter*" olarak yeni bir sınıf olarak ayrıldı. ***Helicobacter pylori*** **(gastrik helikobakter)** şimdi **gastrit, peptik**

Kutu 32–3. Özet: *Helicobacter pylori*

Biyoloji, Virülans ve Hastalıklar

Kıvrık, gram negatif basil
Gastrik helikobakterlerde (*H. pylori*) yüksek üreaz aktivitesi tipik, enterohepatik türlerde yaygın değil.
Gastrik kolonizasyonda çok sayıda faktör etkili, inflamasyon, gastrik asit sekresyonunda değişiklik, doku yıkımı.
Akut ve kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve MALT lenfomanın önemli bir etkeni

Epidemiyoloji

Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın
Primer rezervuar insan
İnsandan insana fekal-oral geçiş önemli
Dünyada yaygın, mevsimsel dağılım göstermemekte

Tanı

Mikroskopi: Biyopsi materyalinin histolojik incelenmesi hassas ve duyarlı
Üreaz testi biyopsi örneklerinde spesifik, invaziv olmayan üre - nefes testi
H. pylori antijenlerinin dışkı örneklerinde varlığı duyarlı ve hassas
Kültür: Mikroaerofilik ortamda, birden çok biyopsi örneği
Seroloji: Bakteri maruziyetine yönelik inceleme

Tedavi, Önlem ve Kontrol

H. pylori enfeksiyonlarında çeşitli antibiyotik kombinasyonlarıyla tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Proton pompa inhibitörü (omeprazol) bir makrolid (klaritromisin) ve bir beta laktam (amoksisilin) ile iki haftalık tedavi oldukça etkin.
Kolonizasyona yönelik profilaktik tedavi kullanışsız ve alt özefagus adenokarsinomu için predispozan faktör olması gibi istenmeyen yan etki
İnsanlar için henüz aşı geliştirilmemiş

Tablo 32–2. *Helicobacter* Türleri İle İlişkili İnsan Hastalıkları

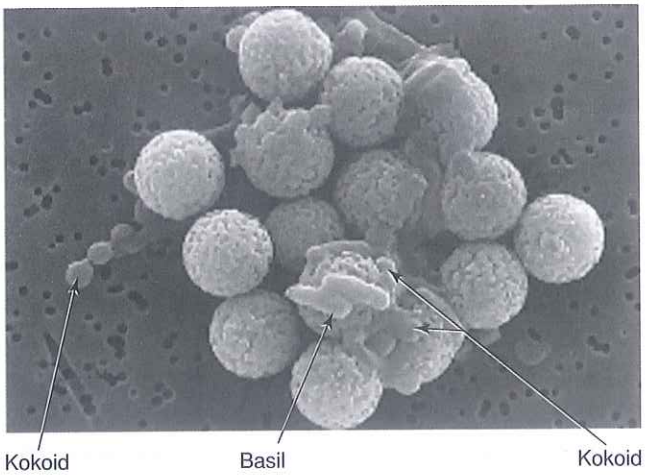
Tür	Yaygı Rezervuar Konak	İnsan Hastalığı
H. pylori	İnsan, primat ve domuz	Gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom, MALT lenfoma
H. cinaedi	İnsan, hamster	Gastroenterit, septisemi, proktokolit
H. fennelliae	İnsan	Gastroenterit, septisemi, proktokolit

ülser, gastrik ülser, adenokarsinom ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku B hücre lenfoması (MALT) ile ilgili patojen olarak tanımlanmaktadır. İnsanların intestinal sisteminde bulunan diğer helikobakter **(enterohepatik helikobakter)** türleri ***Helicobacter cinaedi*** ve ***Helicobacter fennelliae*** homoseksüel erkeklerde proktit, proktokolit ve enterit vakalarından izole edilmektedir. Helikobakterler diğer bazı memelilerin (maymun, köpek, kedi, keçi, fare ve sıçan) mide ve barsaklarından izole edilmektedir. Bu bölümde daha çok gastrik helikobakter (*H. pylori*) tartışılacaktır.

Fizyoloji ve Yapı

Helicobacter türleri 16 S rRNA, hücresel yağ asitleri ve mevcut polar flajellaları ile tanımlanmaktadır. Şimdiye kadar 30 tür tanımlanmıştır. Ancak bu taksonomi çok hızlı bir şekilde değişmektedir. Helikobakterler genç kültürlerde basil yada **spiral şekilli** (0.5-1 µm en, 2-4 µm uzunluk), eskimiş kültürlerde kokoid formda görülmektedir.

Helicobacter pylori'nin bulunduğu tüm gastrik helikobakterler polar flajellaları sayesinde **hareketli** (vida hareketine benzer) olup bol miktarda **üreaz** üretirler. Bu özellikleri sayesinde midenin asit ortamında ve visköz mukus ortamında yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Helikobakterlerin çoğu katalaz ve oksidaz pozitiftir. Fermentatif yolla aminoasitleri metabolize ettikleri halde karbonhidratları oksidatif ve fermantatif yolla metabolize edemezler. Dış membranları lipit A, kor oligosakkariti ve O yan zincirinden oluşmuştur. Sahip oldukları lipit A diğer gram negatif bakterilere oranla daha düşük endotoksik aktiviteye sahiptir. Bakteriyi bağışık sistemden koruyan O yan zinciri antijenik olarak Lewis kan gurup antijenleriyle benzerlik gösterir.



Şekil 32–2. Yedi günlük kültürde tarama elektron mikroskopisinde *Helicobacter pylori*. Basil ve kokoid formlar paramanyetik boncuklarla immunomanyetik ayırma ile bir arada görülmektedir (Dr.L.Engstrand, Upsala, İsveç izniyle).

Helicobacter pylori ve diğer helikobakterler üremek için kan, serum, karbon, nişasta ve yumurta akı bulunan kompleks besiyerlerine gereksinim gösterirler. Mikroaerofilik koşullarda (düşük oksijen, artmış karbondioksit) 30-37°C'de üreyebilirler. Helikobakterlerin kültürlerde üremeleri güç olduğu için biyokimyasal yöntemlerle tanımlanmaları zordur. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu birçok hastalığın tanısı kültür dışında diğer yöntemlerle konulmaktadır.

Patogenez ve İmmünite

Helicobacter pylori tedavi almayan insanların midesine kolonize olarak uzun zaman yaşayabilme yeteneğine sahiptir. Birçok çalışma *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörlerini araştırmaya odaklanmıştır. *Helicobacter pylori* hastalıklarında bu virülans faktörleri; mide asiditesinde değişim, gastrik kolonizasyon gibi süreçlerde etkilidir. Bunların neticesinde doku destrüksiyonu söz konusudur. Hastalık başlangıcında (1) bakteriyel asit inhibe edici protein, asit üretimini bloke etmekte (2) bakteriyel üreaz tarafından oluşturulan amonyum, gastrik asiditeyi nötralize etmektedir. *Helicobacter pylori*'nin sahip olduğu hareketlilik gastrik mukusu geçmesini ve adezyon molekülleri mide epitel hücrelerine tutunmasını sağlamaktadır. Yüzey proteinleri konak proteinleriyle birleşmekte ve böylece bakterinin immün sistemden kaçışı başarılmaktadır. Lokalize doku hasarı üreaz üretimi, **musinaz**, **fosfolipaz** ve **vakuolize edici sitotoksin (vacA)** aracılığıyla oluşmaktadır. VacA epitel hücreleri tarafından endositoz ile alınmakta ve vakuol oluşumuna neden olmaktadır. *Helicobacter pylori*'nin bir başka önemli virülans faktörü patojenite adasında bulunan ve yaklaşık 30 gen içeren **sitotoksin ilişkili gen (*cag*A)**'dir. Bu genler tip IV sekresyon sistemine göre çalışan genler olup CagA proteinini salgılayarak epitel hücrelerinin yapısal iskeleti ile reaksiyona girer. Bu *cag* PAI (phosphoribosylantranilate isomerase) genleri ek olarak **interlökin 8 (IL-8) üreterek** ortama nötrofillerin çekilmesini sağlar. Nötrofiller tarafından ortama reaktif oksijen molekülleri ve proteaz salınması sonucu gastrit ve gastrik ülserlerin oluştuğuna inanılmaktadır.

Epidemiyoloji

Bu bakterinin kültür ile izole edildiği 1983 yılından bugüne kadar *H. pylori* sıklığı ile ilgili bilgiler artmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde yüksek sıklıkta bulunduğu toplumun %70-90 arasında kolonize olduğu, 10 yaşından önce edinildiği anlaşılmıştır. ABD gibi endüstrileşmiş ülkelerde prevalansın %40'ın altında olduğu, hijyen ve aktif etkili tedavinin bunda etkili olduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada düodenal ülser, gastrik ülser, gastritli hastaların %70-100'ünün *Helicobacter pylori* ile enfekte olduğunun görülmesiyle **insanların bu bakteri için primer rezervuar olduğu** anlaşıldı. Kolonizasyonun daha çok **fekal-oral** yol ile oluştuğu ve tedavi edilmemesi durumunda hayat boyu devam ettiği görülmektedir.

Helicobacter pylori kolonizasyonuyla ilişkili önemli bir gözlem ise; gastrit, gastrik ülser, gastrik adenokarsinom, gastrik MALT lenfoma ile net bir şekilde ilişkili olduğudur. Bu bakteriye yönelik tedavi edilenlerde bu hastalıkların gerilediği izlenmiştir. Gastroözefajial reflü, gastrik kardia ve alt özefagus adenokarsinomunsa *Helicobacter pylori* kolonizasyonunun koruyucu olduğu izlenmiştir.

Klinik Hastalıklar (Klinik Olgu 32-2)

Helikobakterler gastrik (*H. pylori*) ve enterohepatik (*H. cinaedi, H. fenneliae*) olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Hastalıklar helikobakterlerin kolonize olduğu alanla doğrudan ilişkilidir. Örneğin; *H. pylori* gastrit ile ilişkili iken enterohepatik türler gastroenterit ile ilişkilidir.

H. pylori kolonizasyonu **gastritlilerde** histolojik değişimlerle (gastrik mukozada nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu) seyir göstermektedir. Gastritin akut fazı hazımsızlık, bulantı, kusma, hipoklorhidri ile karakterizedir. Bu durum zaman içinde kronik gastrite dönüşerek hastalık antruma yerleşir. Asit sekresyonu baskılanırsa olursa pangastrit gelişmektedir. Kronik gastritli hastaların yaklaşık %10-15'i peptik ülsere dönüşür. Bu ülser üzerinde yoğun inflamasyon oluşur. Korpus ve antrum birleşme alanlarında **gastrik ülser**, poksimal düodenumda **düodenal ülser** olarak karşımıza çıkar. *H. pylori* gastrik ülserlerin %85, düodenal ülserlerin %95'inden sorumludur. Peptik ülser

Klinik Olgu 32-2. *Helicabacter pylori*'nin Keşfi

Avustralyalı doktorlar Marshall ve Warren 1984 yılında gastrit ve gastrik ülser tedavisine ve gastrik adenokarsinom ve MALT lenfomaya yaklaşımı komple değiştiren keşiflerini duyurdular (Lancet 1:1311-1315, 1984). Ardı sıra 100 hastada yaptıkları gastroskopi ile aldıkları biyopsi örneklerinin analizinde; 58 tanesinde kampilobakterlere benzeyen kıvrık, gram negatif bakteri bulunduğunu gözlediler. Hastalarının çoğu aktif gastritli, gastrik ülserli ve düodenal ülserlilerden oluşuyordu. Gastrik dokuda 45 yıl önce benzer mikroorganizmalar gözlenmişti ve bu çalışma gastrik hastalıklarda "yeni" bir mikroorganizmanın rolü olabileceğine yönelik incelemelerin sürdürülmesine neden oldu. Marshall ve Warren'in şüpheciliği kendilerinin kampilobakter keşfettiklerini ifade ettikleri ilk raporlarını yazmaya yöneltti ve bu çalışmaları ile 2005 yılında Tıpta Nobel Ödülü kazanmalarını sağladı.

hastalıklarında prognoz ve tedavisinin dramatik etkisi *H. pylori*'nin tanımlanmasında belirleyici rol oynar.

Kronik gastrit normal gastrik mukozanın fibrozisi ve intestinal tip epitel proliferasyonuna neden olur.Bu durum artış göstererek hastalarda **gastrik kanser** riskini %100 arttırır. Bu riskin hızı *H. pylori* türleri ve konağın gösterdiği yanıt arasındaki ilişkiye (*cag*A pozitif türler ve yüksek düzey IL-1 üretimi) bağlı olarak belirlenir. *H. pylori* enfeksiyonlarında bakteriler gastrik mukoza içinde lenfoid dokuya infiltre olabilmektedir. Küçük bir hasta grubunda monoklonal B hücre popülasyonunda artış olduğu ve **MALT lenfoma** ile ilişkili olduğu görülmüştür.

H. cinaedi ve *H. fennelliae* bağışıklık sistemi bozulmuş birçok hastada (HIV ile enfekte homoseksüel erkekler) gastroenterit ve bakteriyemi etkenidirler. Taksonomik olarak henüz sınıflandırılamamış başka bir türün "*Helicobacter* species flexispira taxon 8" in selülit ve bakteriyemi yaptığı gösterilmiştir.

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

H. pylori gastrik mukoza örneğinin hematoksilen-eozin veya Gram boyama ile histolojik inceleme sonucu görülebilmektedir. Warthin-Starry gümüşleme boyası daha hassas bir yöntemdir. Mikroskopta değerlendirmeyi yapan kişinin bu konuda deneyimli olması aynı derecede etkilidir. Bu invazif yöntem altın standart gibi kullanılmaktadır. Ancak bu invazif yönteme alternatif invazif olmayan bazı yöntemler rutin tanıda kullanılmaktadır.

Antijen Aranması

Biyopsi örneklerinde bakteriyel üreaz aktivitesi aranabilmektedir. Bu yöntemle örnek alımından sonra iki saate kadar üreaz üretimi sürmektedir ve bu alkali ürünün varlığı gösterilebilmektedir. Bu testin hassasiyeti %75-95 arasında değişmektedir. Duyarlılığı ise %100'e yaklaşmaktadır. Mikroskopi ile birbirini destekleyen bu yöntemlerin invazif oluşları nedeniyle kullanımları sınırlıdır. İnvazif olmayan yöntem olarak üre-nefes testi kullanılabilmektedir. Bu testte izotopik işaretli üre solüsyonu tüketimi takip edilmektedir. Ancak ekipman gerektirmesi nedeniyle rölatif olarak daha pahalı bir yöntemdir.

Dışkıda *H. pylori* varlığını gösteren ve duyarlılık ve hassasiyetleri %95'lere varan poliklonal ve monoklonal "immunoassay" yöntemler ticari olarak pazarlanmaktadır. Bu testler kolay, ucuz ve kullanışlı yöntemlerdir. Ancak enterohepatik türler için henüz standardize edilmemiştir.

Nükleik Asit Temelli Testler

Günümüzde kullanılan bütün nükleik asit çoğaltmaya dayalı testler araştırma amaçlı kullanılmaktadır ancak rutin tanı için henüz kullanıma girmemişlerdir.

Kültür

H. pylori suşları mide mukozasına tutunurlar, kana ve dışkıya geçmezler. Mide mukoza örneklerinin kan, hemin ve karbonla zenginleştirilmiş besiyerlerine inokülasyonu ve mikroaerofilik koşullarda iki hafta dolayında inkübasyonuyla üretilebilmektedir. Kültür invazif bir girişime gereksinim gösterdiğinden rutin uygulamalarda invazif olmayan yöntemler önerilmektedir. Ancak antibiyotik hassasiyet testine gereksinim olması durumunda biyopsi alınarak kültür yapılması önerilmektedir.

İdentifikasyon

İzolatların tanımlanması selektif şartlarda üreme özellikleri tipik mikroskopik bulgular ve oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitelerinin saptanması temeline dayanır.

Antikor Aranması

Serolojik olarak *H. pylori* tanısına yönelik önemli tarama testleri geliştirilerek ticari olarak kullanıma sokulmuştur. IgM antikorları hızlıca kaybolurken IgA ve IgG antikorları yıllarca tespit edilebilir düzeylerde kalmaktadır. Ancak bunlar akut enfeksiyonla geçirilmişi ayırt edememektedirler. Üstelik antikor titresi hastalık süresi ve şiddeti ile paralel değildir. Ancak bu testler bakteriye maruziyeti göstermede ve epidemiyolojik çalışmalarda ve semptomatik hastalığın başlangıcında faydalı olabilmektedir.

Tedavi Önlem ve Kontrol

H. pylori enfeksiyonlarının tedavisinde çok sayıda antibiyotik rejimleri geliştirilmiştir. Tek antibiyotik veya bizmut ile kombine edilmiş tedavi etkisizdir. Peptik ülser veya gastritte tam kür **proton pompa inhibitörleri** (Omeprazol) ile bir **makrolid** (klaritromisin) bir **beta laktam** (amoksisilin) ile 7-10 günlük tedavi ile mümkündür. Tedavinin başarısızlığı genellikle klaritromisin direnci nedeniyle görülmektedir. Tedaviye yanıt alınmaz ise rutin antibiyotik hassasiyet testleri önerilmektedir. İlave olarak metronidazol tedaviye eklenebilmekte ancak direnç durumu bilinmelidir.

Helicobacter pylori enfeksiyonları TH1-hücre aracılı inflamatuvar cevabı güçlü bir şekilde tetiklemektedir. Deneysel çalışmalarda kullanılan *H. pylori* antijenlerinin inflamasyonun gelişmesine neden olan TH1 hücrelerini uyardığı görülmüştür. Buna karşı mukozal adjuvanlarla kombine edilmiş *H. pylori* antijenlerinin TH2 hücre cevabını uyardığı ve enfeksiyonun eradike edilmesinde ve enfeksiyondan korunmada yararlı olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu etkinin insanlarda da meydana geldiği gösterilmiştir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Bir günlük diyare ve abdominal krampları nedeniyle bir anne ve 4 yaşındaki oğlu ile birlikte bir lokal acil servisine başvurdu. Her iki hastada hafif ateş, çocuğun dışkı örneğinde gözle görülür kan mevcuttu. Semptomlar başlamadan 18 saat önce akşam yemeğinde yeşil salata, tavuk, mısır, pirinç ve elmalı pasta yediklerini söyleyediler. Dışkı örnekleri bakteri kültürü açısından negatif bulundu ancak hem anne hem çocuğun dışkı örneğinde *C. jejuni* izole edildi.

1. Bu enfeksiyona yakalanmalarına neden olan yedikleri hangi gıdadır ve bu hastalığa yakalanmamaları için ne yapılabilirdi?
2. Gastroenterite neden olan üç kampilobakter türü hangileridir? Septisemi ile daha çok ilişkili olan kampilobakter türü hangisidir?
3. *H. pylori, H. cinaedi* ve *H. fennelliae* hangi hastalıklarla ilişkilidir?
4. *H. pylori*'nin birçok virülans faktörü vardır.Gastrik asit sekresyonuyla çatışan faktör hangisidir? Gastrik mukozaya tutunmadan hangisi sorumludur? Gastrik mukoza yıkımına hangisi sebep olur? Fagositik öldürmeye karşı direnç göstermesini hangisi sağlar?

Kaynakça

Algood H, Cover T: *Helicobacter pylori* persistence: An overview of interactions between H. pylori and host immune defenses. Clin Microbiol Rev 19:597-613, 2006.

Farinha P, Gascoyne R: *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. Gastroenterology 128:1579-1605, 2005.

Friedman L: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia [editorial]. N Engl J Med 339:1928-1930, 1998.

Kabir S: The current status of *Helicobacter pylori* vaccines: A review. Helicobacter 12:89-102, 2007.

Kusters JG, van Vliet A, Kuipers EJ: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 19:449-490, 2006.

Lastovica A: Emerging *Campylobacter* spp.: The tip of the iceberg. Clin Microbiol Newslett 28:49-55, 2006.

Marshall B: *Helicobacter pylori*: 20 years on. Clin Med 2:147-152, 2002.

Nachamkin I, et al: *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome. Clin Microbiol Rev 11:555-567, 1998.

Passaro D, Chosy EJ, Parsonnet J: *Helicobacter pylori*: Consensus and controversy. Clin Infect Dis 35:298-304, 2002.

Samuel MC, et al: Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999. Clin Infect Dis 38:S165-S174, 2004.

Solnick J: Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori*. Clin Infect Dis 36:348-354, 2003.

33

Pseudomonas ve İlişkili Bakteriler

Çeviren: Pınar Çıragil

Pseudomonas ve ilişkili nonfermentatif çomaklar, bitki, hayvan ve insanlar için fırsatçı patojenlerdir. Son yıllarda taksonomik sınıflandırmada yapılan çok sayıda değişiklik, bu organizmaları kavramada karışıklıklara neden olmuştur. Birçok cins olmasına rağmen klinik önemi olan izolatlar beş cinsin üyeleridir: *Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Acinetobacter* ve *Moraxella* (Kutu 33–1). Bu bölümde bu organizmalar incelenecektir.

Pseudomonas (Kutu 33–2)

Pseudomonas cinsi, morfolojik benzerlikleri nedeniyle birlikte gruplandırılan, büyük ve heterojen nonfermentatif bakteri topluluğudur. Genellikle tek hücreliye benzer şekilde çift hücreli olarak düzenlendikleri için *pseudomonadlar* olarak adlandırılırlar (Şekil 33–1). Bu cins 1992 yılında *Burkholderia* ve *Stenotrophomonas* gibi bir takım yeni cinsleri de içeren alt gruplara ayrılmıştır. *Pseudomonas*'ın 200'den fazla türü olmasına karşın en önemli ve burada tartışılacak olan tür ***P. aeruginosa***'dır.

Bu cinsin üyeleri toprak, çürümekte olan organik materyaller, bitki ve sular gibi **her ortamda bulunurlar**. Ne yazık ki, hastane ortamında nemli bölgelerde, yiyeceklerde, çiçeklerde lavabolarda, tuvaletlerde, yer temizlik bezlerinde, solunum cihazları ve diyaliz ekipmanlarında ve hatta dezenfektan solüsyonlarda bile bulunabilirler. Hastanede yatan veya ayaktan tedavi gören ve bağışık ödünlü hastalar dışında sağlıklı kişilerde, normal mikrobiyal floranın bir parçası olarak nadiren bulunurlar.

Üreme için basit ortamlar ve besin gereksinimleri, *Pseudomonas*'ın yaygın çevresel dağılımını olası kılmaktadır. Birçok organik bileşiği karbon ve azot kaynağı olarak kullanabilirler ve bazı kökenler eser elementleri kullanarak distile suda bile üreyebilirler. Bu organizmaların birçok yapısal faktör, enzim ve toksinleri vardır, toksinleri virülanstan ve sık kullanılan antibiyotiklere dirençten sorumludur. Aslında her ortamda bulunabildikleri ve üreyebildikleri düşünüldüğünde, sık rastlanan patojenler olmamaları şaşırtıcıdır. Büyük bir şans olarak, *Pseudomonas* enfeksiyonları **primer fırsatçı** enfeksiyonlardır (örn. geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve normal bağırsak florası baskılanmış kişilerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarla sınırlıdır).

Fizyoloji ve Yapı

Pseudomonas türleri genellikle hareketli, düz veya hafif kıvrımlı, gram negatif çomaklardır (0,5–1,0 X 1,5–5,0 µm), karakteristik olarak **çiftler halinde** bulunurlar (Şekil 33–1). Bu organizmalar karbonhidratları son elektron alıcısının oksijen olduğu **aerob solunumla** kullanırlar (Bölüm 2'den yararlanılarak). Zorunlu aerob olarak tanımlanmasına rağmen, alternatif olarak elektron alıcısının nitrat veya arjinin olduğu durumlarda anaerob olarak da üreyebilirler. *Pseudomonas* türleri sitokrom **oksidaz** varlığı ile (5 dakikalık hızlı tanı testi ile belirlenir) Enterobacteriaceae türlerinden ayrılırlar. Bazı kökenler polisakkarit kapsül fazlalığı sonucu **mukoid** görünürler (Şekil 33–2); bu kökenler genellikle kistik fibrozlu hastalarda gözlenir. Bazı türler kültürlerde karakteristik görünümde, **yayılabilen pigmentler** üretirler (pyosiyanin [mavi], pyoverdin [sarı-yeşil] ve pyorubin [kırmızı-kahverengi]).

Patogenez ve İmmünite

P. aeruginosa, yapısal bileşenler, toksin ve enzimler gibi birçok virülans faktörüne sahiptir. Ayrıca, *Pseudomonas* tarafından kullanılan dağıtım sistemi olan tip III sekresyon sistemi toksinlerin konağa verilmesinde oldukça etkilidir. Virulans faktörlerindeki çeşitliliğe karşın uzmanlar, *P. aeruginosa*'nın hastalık oluşturması için birçok faktörün bir arada olması gerektiğine inanmaktadırlar.

Kutu 33–1. Önemli Nonfermentatif Gram-Negatif Çomaklar

Organizma	Tarihsel Kaynak
Acinetobacter	*akinetos,* "hareket edemeyen"; *bactrum,* "çomak" (hareketsiz çomak)
A. baumannii	*baumannii,* adını mikrobiyolog *Baumann*'dan almıştır
A. lwoffii	*lwoffii,* adını mikrobiyolog *Lwoff*'den almıştır
Burkholderia	*Burkholderia,* adını mikrobiyolog *Burkholder*'den almıştır
B. cepacia	*cepacia,* soğana benzer (orijinal kökenler çürümüş soğandan izole edilmiştir)
B. mallei	*mallei,* "malleus"dan gelir, Latince'de atların ruam hastalığı
B. pseudomallei	*pseudes,* "taklit"; mallei (bu tür *B. mallei*'ye çok benzerdir)
Moraxella	*Moraxella,* adını bu türü ilk tanımlayan İsviçre'li oftalmolog *Morax*'dan almıştır
M. catarrhalis	*catarrhus,* "akıntı" veya nezle (solunum yolu müköz membranında oluşan inflamasyon nedeniyle)
Pseudomonas	*pseudes,* "taklit"; *monas,* tek birim (Gram boyamada çiftler halinde olan organizmanın tek bir hücre gibi görünmeleri nedeniyle)
P. aeruginosa	*aeruginosa,* "paslı bakır" veya yeşil renkte (bu türün ürettiği mavi ve sarı pigmentler sonucu oluşan pigmentasyona nedeniyle)
Stenotrophomonas	*Stenos,* "dar"; *trophos,* "besleyen"; *monas,* "birim" (üremeleri için çok az besine gereksinim duyan dar bakteriler olmaları nedeniyle)
S. maltophilia	*malt,* malt (filizlenmiş tohum); *philia,* "arkadaş" (maltın yardımcısı)

Kutu 33–2. Özet: *Pseudomonas aeruginosa*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Küçük, genellikle çiftler halinde gram-negatif çomaklar
Zorunlu aerob; glikozu okside eder; basit besin maddelerine gereksinim duyar
Mukoid polisakkarit kapsül
Çeşitli virülans faktörleri, adhezinler (örn. flajel, pili, LPS, aljinat kapsül), toksin ve enzim sekresyonu (örn. ekzotoksin A, piyosiyanin, piyoverdin, elastaz, proteaz, fosfolipaz C, ekzoenzim S ve T), ve antimikrobiyal direnç
Neden olduğu hastalıklar: Solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak ve göz enfeksiyonları, bakteriyemi ve endokardit

Epidemiyoloji

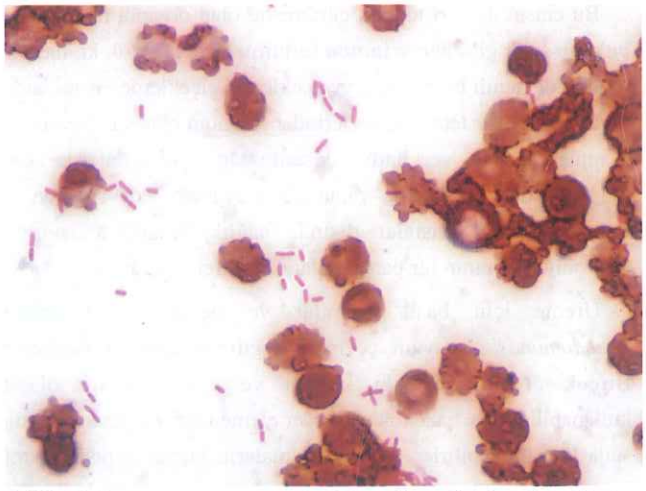
Doğada her yerde ve nemli hastane ortamlarında (örn. çiçekler, lavabolar, tuvaletler, mekanik solunum cihazları ve diyaliz makinaları) bulunma
Hastalıkların mevsimsel insidansı yoktur
Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi olan, solunum cihazları ile tedavi olan, uzun süre hastanede yatan hastalarda solunum ve gastrointestinal sistemde geçici kolonizasyon

Tanı

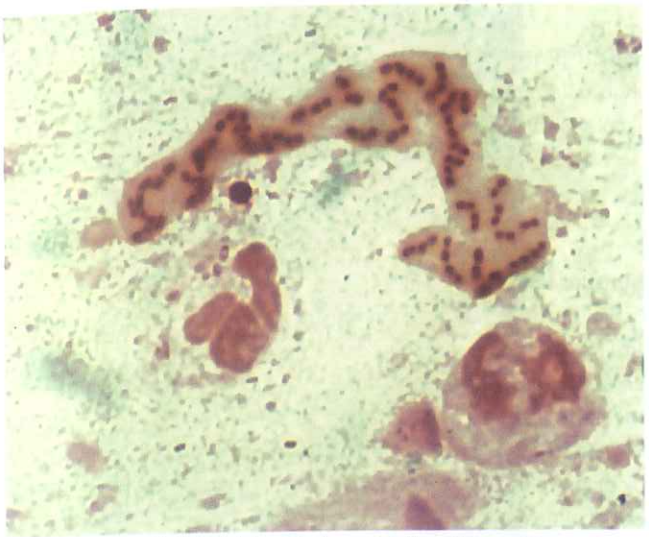
Rutin besiyerlerinde hızla üreyebilme
Karakteristik koloni morfolojileri ile (örn. beta hemoliz, yeşil pigment, üzümsü koku) ve basit biyokimyasal testler (örn. pozitif oksidaz reaksiyonu, karbonhidratların oksidatif kullanımı) ile tanımlanma

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Sıklıkla etkili antibiyotiklerin ortak kullanımı (örn. aminoglikozidler ve β-laktam antibiyotikler) gereklidir; monoterapi genellikle etkisizdir ve dirençli kökenlerin gelişimine neden olur
Hastane enfeksiyon kontrol önlemleri steril tıbbi cihazların kontaminasyonunu önlemek ve nozokomiyal geçişi azaltmak üzerine yoğunlaşmalıdır, gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı dirençli kökenlerin seçimine neden olur



Şekil 33–1. *Pseudomonas aeruginosa*'nın tekli ve çiftli hücreler şeklinde Gram boyaması.



Şekil 33–2. Kistik fibrozisli hastalarda mukoid kapsülle çevrili *Pseudomonas aeruginosa*'nın Gram boyaması

Adhezinler

Enfeksiyon oluşumunda konak hücreye yapışma önemlidir. *P. aeruginosa* yüzeyindeki en az dört yapısal bileşen yapışmayı kolaylaştırır: (1) flajel, (2) pili, (3) lipopolisakkarit ve (4) aljinat. Flajel ve pili *P. aeruginosa* hareketini de sağlar ve LPS'in lipid-A bileşeni endotoksik aktiviteden sorumludur. Bakteri yüzeyinde **kapsülde** yer alan mukoid ekzopolisakkarit yapıdaki aljinat organizmayı fagositozdan ve antibiyotik etkisinden korur. Bu mukoid polisakkaritin üretimi karmaşık bir sistem ile olmaktadır. Bir polisakkarit olan aljinat üretimini kontrol eden genler, mukoid *P. aeruginosa* kökenleri ile uzun dönem kolonize olan kistik fibrozisli veya diğer kronik solunum yolu hastalıkları olan hastalarda etkin olabilmektedir.

Salgılanan Toksin ve Enzimler

Patojen *P. aeruginosa* kökenleri tarafından üretilen en önemli virülans faktörlerinden birinin **ekzotoksin A (ETA)** olduğuna inanılmaktadır. Bu toksin *C.diphtheriae* tarafından üretilen difteri toksinine benzer bir etki ile ökaryotik hücrelerde peptit zincirinin uzamasını engelleyerek **protein sentezini bozmaktadır**. Ancak, bu iki organizma tarafından üretilen toksinler yapısal ve immünolojik olarak farklıdır ve ekzotoksin A difteri toksininden daha az etkilidir. Ekzotoksin A yanık yaralarında olan dermatonekroz, oküler enfeksiyonlardaki korneal hasar, ve kronik pulmoner enfeksiyonlardaki doku hasarında rol oynamaktadır. Ayrıca bu toksin bağışıklık sistemini de baskılamaktadır.

P. aeruginosa'nın ürettiği mavi bir pigment olan **piyosiyanin** oksijenin toksik formu olan hidrojen peroksit ve süperoksidin üretimini katalize eder. Bu pigment ayrıca nötrofil aktivasyonunun artmasına öncülük eden interlökin-8 (IL-8) salınımını uyarır.

Sarı-yeşil bir pigment olan **piyoverdin** demiri bağlayan bir siderofordur. Bu pigment ayrıca ekzotoksin A ve diğer virülans faktörlerinin de salınımını düzenler.

Elastini sinerjistik olarak indirgeyen iki enzim LasA (**serin proteaz**) ve LasB (**çinko metalloproteaz**), elastin içeren dokularda ve akciğer parankim dokusunda hasar ve yaygın *P. aeruginosa* enfeksiyonu sonucu olan hemorajik lezyonlarla (**ektima gangrenozum**) ilgilidir. Bu iki enzim kompleman bileşenlerini indirgeyerek ve nötrofil kemotaksis ve fonksiyonların inhibe ederek, akut enfeksiyonlarda doku hasarı ve yayılıma neden olur. Kronik *Pseudomonas* enfeksiyonları, enfekte dokuda immün kompleks birikmesi ile birlikte, LasA ve LasB'ye karşı antikor oluşumu ile karakterizedir.

Elastaza benzer şekilde **alkalin proteaz** da doku hasarına ve *P. aeruginosa* enfeksiyonunun yayılımına neden olur ve ayrıca konak bağışık yanıtına da etkilidir.

Isıya duyarlı bir hemolizin olan **fosfolipaz C**, lipid ve lesitin bağlarını kırarak doku hasarını kolaylaştırır. Hemolizin üretimi ile solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları arasında bir ilişki gösterilmiş olmasına karşın, fosfolipaz C'nin bu enfeksiyonlardaki rolü kesinlik kazanmamıştır.

Ekzoenzim S ve **T** *P. aeruginosa*'nın ürettiği hücre dışı enzimleridir. İşlevi belli olmayan adenozin difosfat (ADP) ribozil transferaz aktivitesine sahiptir. Ancak, tip III salınım sistemi, proteinleri hedef ökaryot hücrelere sunduğunda, bakteri yayılımını sağlayan epitel hücrelerde hasar, doku invazyonu ve nekrozu oluşmaktadır. Bu sitotoksik etkiye aktinin yeniden düzenlenmesi aracılık etmektedir.

Antibiyotik Direnci

P. aeruginosa doğal olarak **birçok antibiyotiğe dirençlidir** ve tedavi sırasında mutasyonla direnç gelişimi de gözlenebilir. Farklı direnç mekanizmaları tanımlanmış olmasına karşın, asıl direnç mekanizması **porin proteinlerde mutasyonla** olmaktadır. Pseudomonad hücresine antibiyotik girişi öncelikle dış membrandaki porlarla olmaktadır. Bu porların duvarlarını oluşturan proteinler hücre içine geçişi kısıtladığında birçok antibiyotiğe aynı anda direnç gelişebilmektedir. *P. aeruginosa* ayrıca farklı β laktamazlar üreterek, β laktam antibiyotikleri etkisiz kılmaktadır (örn. penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler).

Epidemiyoloji

Pseudomonas farklı çevresel yerleşim gösteren fırsatçı bir patojendir. Bu organizmanın nemli ortamlardan izolasyonu, aramaya yönelik bir çaba yoksa zordur. *Pseudomonas* çok az besine gereksinim duyar, geniş ısı aralıklarını (4°C–42°C) tolore eder, ve birçok antibiyotiğe ve dezenfektana dirençlidir. *Pseudomonas*'ın çevresel kaynaklarda (örn. hastane lavaboları ve

yerler) saptanması, enfeksiyon kaynağı olan kontaminasyonun epidemiyolojik bir kanıtı yoksa çok anlamlı değildir.

Hastanede yatan hastalardan *Pseudomonas* izolasyonu kaygı vericidir ancak, hastalığın bir kanıtı yoksa tedavi uygulamasını gerektirmez. Klinik örneklerden *P. aeruginosa* olmayan bir *Pseudomonas* saptanması, hastanın geçici kolonizasyonuna veya örnek alımı veya laboratuvar uygulamaları sırasında bulaşa bağlı olabilir.

Klinik Hastalık

Solunum Yolu Enfeksiyonları

Alt solunum yollarının *P. aeruginosa* enfeksiyonları, **asemptomatik kolonizasyondan** veya iyi huylu **trakeobronşitten**, ciddi **nekrotizan bronkopnomoniye** kadar değişen farklılıklar gösterir. Kistik fibrozisli hastalar, diğer kronik akciğer enfeksiyonlu hastalar ve nötropenili hastalarda kolonizasyon görülebilir. Kistik fibrozisli hastaların enfeksiyonları altta yatan hastalığın alevlenmesi ve invaziv pulmoner hastalıkla ilgilidir. Bu hastaların örneklerinden genellikle izole edilen mukoid kökenler birçok antibiyotiğe dirençli olduğundan eradikasyonları zordur.

Bağışıklık sistemi bozuk olan hastaları *Pseudomonas* enfeksiyonuna uygun hale getiren koşullar: (1) geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi sonucu normal, koruyucu bakteri topluluğunun ortadan kalkması ve (2) organizmayı alt solunum yollarına sunan mekanik solunum cihazlarının kullanılması. Bu toplumdaki invaziv hastalık, yaygın tipik olarak iki taraflı mikroapse oluşumu ve doku nekrozu olan bronkopnömoni ile karakterizedir. Mortalitesi %70'e varan oranlardadır.

Birincil Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

P. aeruginosa çeşitli birincil deri enfeksiyonlarına neden olur. En iyi tanımlanan enfeksiyon **yanık yaralarıdır** (Şekil 33–3). Ciddi yanığı olan hastalarda, yaraların kolonizasyonu, genellikle

Şekil 33–3. Yanıklı yarada *Pseudomonas* enfeksiyonu (*Cohen J. Powderly WB: Infectious Diseases, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 2004'den alınmıştır.*)

Şekil 33–4. *Pseudomonas* folliküliti. *(Cohen J. Powderly WB: Infectious Diseases, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 2004'den alınmıştır.)*

lokalize damar hasarı, doku nekrozu ve son olarak da bakteriyemi ile sonuçlanır. Yanık yüzeyinin nemli olması, yaraya nötrofillerin girişinin yetersizliği, hastaları bu enfeksiyonlara yatkın hale getirir.

Follikülitler (Şekil 33-4; Klinik olgu 33-1) bulaşlı su ile temas sonucu gelişen (örn. sıcak su muslukları, yüzme havuzları, jakuziler) ve *Pseudomonas* ile oluşan bir enfeksiyondur. Genellikle aknesi olan veya bacaklarına depilasyon uygulayanlarda *Pseudomonas*'a bağlı gelişen ikincil enfeksiyonlar oluşmaktadır. Son olarak elleri su ile temasta olanlarda veya sık manikür yaptıranlarda *P. aeruginosa* tırnak enfeksiyonuna neden olabilir.

P. aeruginosa ayağa penetre olan bir hasar sonucu (ör. tırnak üzerine bası) gelişen **osteokondritin** (kemik ve kıkırdak enflamasyonu) de sık rastlanan etkenlerindendir.

Klinik Olgu 33–1. *Pseudomonas* Folliküliti

Ratnam ve ark. tarafından (J Clin Microbiol 23:655–659, 1986) Kanada'da bir otelin misafirlerinde P. *aeruginosa* folliküliti salgını tanımlanmıştır. Misafirlerin bir kısmında kaşıntılı eritematöz papülle başlayan ve aksilla, karın ve kalçaya yayılan eritematöz püstüle ilerleyen, deride kaşıntı yakınması bildirilmiştir. Bazı hastalarda kaşıntı 5 gün içinde kendiliğinden geçmiştir. Yerel sağlık şubesi salgını araştırmış ve kaynağın yüksek konsantrasyonda *P. aeruginosa* ile kontamine jakuziden kaynaklandığını saptamıştır. Kaynağın suyu boşaltılıp, temizlenmiş ve klorlandıktan sonra salgın sonlanmıştır. Kontamine suya maruz kalan kişilerde bu tip deri enfeksiyonları yaygındır.

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları birincil olarak uzun **süreli üriner kateter** uygulanan hastalarda görülmektedir. Bu hastalar tipik olarak *Pseudomonas* gibi dirençli kökenleri olan bakterilere karşı çoklu antibiyotik tedavisi alan hastalardır.

Kulak Enfeksiyonları

Yüzmenin önemli bir risk faktörü olduğu **eksternal otitinin** sıklıkla etkeni *P. aeruginosa*'dır (**"yüzücü kulağı"**). Bu lokalize enfeksiyon topikal antibiyotikler ve kurutucu ajanlarla kontrol edilebilir. **Malign eksternal otit** ise diyabetli ve yaşlı hastalarda görülen tehlikeli ve virülan enfeksiyondur. Alttaki dokulara yayılabilir, kranial sinir ve kemik hasarına neden olabilir ve yaşamı tehdit edebilir. Bu hastalar için etkin antimikrobiyal ve cerrahi girişim gereklidir. *P. aeruginosa* ayrıca **kronik otitis medianın** da etkeni olabilir.

Göz Enfeksiyonları

Göz enfeksiyonları korneaya bir travma (kontak lenste olan yırtık, göz yüzeyinde yırtık) ve *P. aeruginosa* ile kontamine suyla temasa maruz kalma sonrasında gelişir. Hemen tedavi uygulanmazsa gözü tehdit eden **korneal ülserler** gelişebilir.

Bakteriyemi ve Endokardit

P. aeruginosa'nın neden olduğu bakteriyemi diğer gram- negatif **bakteriyemilerden** klinik olarak ayrılamaz. Ancak *P. aeruginosa* bakteriyemisinin mortalitesi şu nedenlerden dolayı daha yüksektir: (1) organizmanın bağışık ödünlü hastaları tutması ve (2) *Pseudomonas* virülansı. Bakteriyemi nötropenili, diyabetli, geniş yanığı olan hastalar ve hematolojik malignensilerde daha sık gözlenir. Birçok bakteriyemi alt solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından (özellikle yanık yara enfeksiyonları) kaynaklanır. Bakteriyemik hastaların pek az kısmında da olsa karakteristik deri lezyonları (**ektima gangrenozum**) gelişebilir. Lezyonlar hemorajik, nekrotik ve ülsere olabilen eritematöz veziküller şeklinde kendini gösterir. Lezyonların mikroskopik incelemesinde bol miktarda organizma, damarsal harabiyeti (hemorajik lezyonu açıklayan), ve nötropenik hastalarda beklenen nötrofil azlığı gözlenir.

Primer olarak damar içi ilaç bağımlılarında gözlenen *Pseudomonas* **endokarditi** nadirdir. Bu hastalar organizma bulaşlı ilaç bağımlılarının kullandıkları özel eşyaları ile enfekte olurlar. Kronik seyreden ve sıklıkla tutulan triküspit kapak, aortik veya mitral kapak enfeksiyonlarına göre daha ılımlı seyreder.

Diğer Enfeksiyonlar

P. aeruginosa gastrointestinal yol, santral sinir sistemi ve kas iskelet sisteminde lokalize çeşitli enfeksiyonlara neden olur. Bu enfeksiyonların altta yatan nedenleri (1) organizmanın nemli rezervuarlarda bulunması (2) baskılanmış konak savunması (örn. kütanöz travma, antibiyotik kullanımı sonucu mikrobiyal floranın yok olması, nötropeni).

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

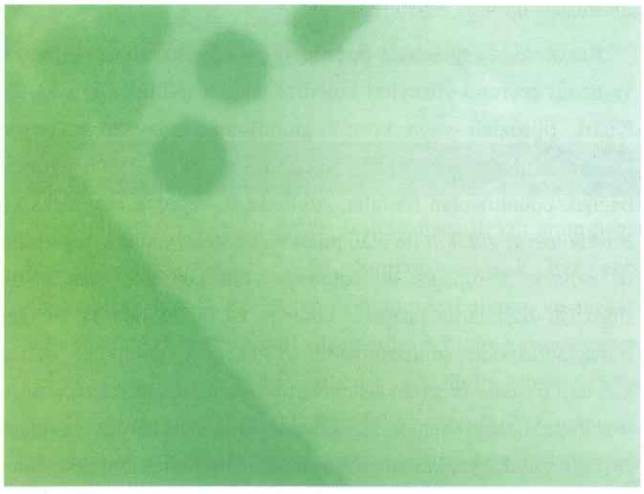
Tek tek veya çiftler halinde ince, gram-negatif çomakların gözlenmesi *Pseudomonas* hakkında fikir verir ancak patognomonik değildir; *Burkholderia, Stenotrophomonas* ve diğer pseudomonadlar da benzer morfoloji gösterir. Ancak uygun klinik durumlarda bu bakterilerin gözlenmesi ampirik tedavi için yol gösterici olabilir.

Kültür

Basit besin maddelerine gereksinim duyması nedeniyle *Pseudomonas,* rutin kullanılan besiyerleri olan kanlı agar ve MacConkey agar besiyerlerinde kolaylıkla saptanır. Aerobik inkübasyona gereksinim duyarlar (nitrat varlığı olmazsa), böylelikle buyyonda üremeleri oksijen konsantrasyonunun en fazla olduğu buyyon-hava ara yüzünde sınırlıdır.

Tanımlama

Koloni morfolojileri (örn. koloni büyüklüğü, hemolitik aktivite, pigmentasyon, koku; Şekil 33–5) ve hızlı biyokimyasal test sonuçları (örn. pozitif **oksidaz** reaksiyonu) bu izolatların ilk tanımlamalarında yeterlidir. Örneğin, *P. aeruginosa* hızlı ürer ve düz, yaygın kenarlı koloniler oluşturur, **β-hemoliz**, pyosiyanin üretimi ile **yeşil pigmentasyon**, sarı-yeşil pigment (pyoverdin), ve karakteristik tatlı **üzümsü kokuya** sahiptir. *P. aeruginosa*'nın kesin tanısı kolay olsa da, diğer türlerin tanısı için bir dizi fizyolojik test gerekebilir.



Şekil 33–5. *Pseudomonas aeruginosa*'nın koloni morfolojisi; suda çözünen mavi piyosiyanin ve sarı floresan boyanın oluşturduğu yeşil pigmentasyona dikkat edilmeli.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisi zordur, çünkü (1) bakteri birçok antibiyotiğe dirençlidir ve (2) enfekte hastaların baskılanmış konak savunması antibiyotik etkinliğini arttırmaz. Tedavi sırasında duyarlı organizmalar bile, antibiyotikleri inaktive eden enzimlerin (örn. β-laktamaz) indüklenmesi, dış membran proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon (antibiyotiklerin hücre içine girişi engellenir) veya dirençli organizmadan duyarlı olan organizmaya plazmid aracılı direnç iletimi ile direnç geliştirebilir. Ciddi enfeksiyonların tedavisinde başarılı olabilmek için **etkin antibiyotiklerin kombinasyonu** gereklidir.

Organizmanın su kaynaklarında her yerde olması nedeniyle, *Pseudomonas*'ın hastane ortamından yok edilmesi pratik olarak işe yaramaz. Enfeksiyon kontrol uygulamalarının etkili olması için, mekanik ventilasyon cihazları, diyaliz makinaları gibi **steril ekipmanların bulaşının** ve tıbbi personelden hastalara çapraz bulaşın önlenmesine yoğunlaşılmalıdır. Normal mikrobiyal florayı baskılayacağından ve dirençli *Pseudomonas* kökenlerinin aşırı artmasına neden olacağından geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımından kaçınılmalıdır.

Burkholderia

Eskiden *Pseudomonas* olarak sınıflandırılan yedi tür, 1992'de yeni bir cins olan *Burkholderia* olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Sonradan saptanan en sık rastlanan tür olan *B. cepacia*, gerçekte dokuz türün bir bileşimidir. Bir çok laboratuvar türleri tek tek tanımlayamamakta ve genellikle ***B. cepacia* kompleks** olarak tanımlamaktadır. ***B. cepacia* kompleks**, ***Burkholderia gladioli*** ve ***Burkholderia pseudomallei*** bu cinsin önemli insan patojenleridir (Kutu 33–3); diğer türler (örn. *Burkholderia mallei)* nadiren insanlarda hastalık oluşturur.

Burkholderia türleri de *P. aeruginosa* gibi **fırsatçı patojendir** ve nemli çevresel yüzeyleri kolonize ederler (Klinik Olgu 33–2). Kistik fibrozisli veya kronik granülomatöz hastalığı (beyaz kürelerinde defektif hücre içi mikrobisidal aktivite olan birincil bağışık ödünlü) olan hastalar, özellikle *B. cepacia* kompleks ve *Burkholderia gladioli* ile olan pulmoner enfeksiyonlara duyarlıdır. *B. cepacia* kompleks ile solunum yolu kolonize olan kistik fibrozisli hastalarda prognoz kötüdür ve bu hastalarda akciğer transplantasyonu kontrendikedir. *B. cepacia* kompleks ayrıca kateterli hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarından, septisemiden (özellikle bulaşlı damar içi kateteri olan hastalarda) ve diğer fırsatçı enfeksiyonlardan sorumludur. Pulmoner enfeksiyonlar dışında, *B. cepacia* kompleksin göreceli olarak virülansı düşüktür, ve bu organizma ile olan enfeksiyonlar nadiren ölümle sonuçlanır.

Kutu 33–3. Klinik Özet

Pseudomonas aeruginosa

Pulmoner enfeksiyonlar: Bronşların hafif irritasyonundan (trakeobronşit) akciğer parankiminde nekroza (nekrotizan bronkopnömoni) kadar değişen farklı dağılımdadır
Pulmoner deri enfeksiyonları: Mevcut yaraların fırsatçı enfeksiyonundan (örn. yanıklar) kıl follikküllerinin lokalize enfeksiyonuna kadar (sıcak su küvetleri gibi kontamine sulara dalma) değişen farklı dağılımdadır
Üriner sistem enfeksiyonları: Üriner kateteri olan hastalarda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine maruz kalan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar (antibiyotik dirençli bakteri için seçim)
Kulak enfeksiyonları: Dış kulağın hafif irritasyonundan (yüzücü kulağı), enfekte kulağa bitişik kraniyal kemiklerde invaziv hasara kadar değişen farklı dağılımdadır
Göz enfeksiyonları: Hafif hasara maruz kalan korneada fırsatçı enfeksiyon
Bakteriyemi: Bakterinin, birincil enfeksiyondan (örn. pulmoner) diğer organ ve dokulara yayılması; nekrotik deri lezyonu ile karakterize olabilir (ektima gangrenosum)

***Burkholderia cepacia* Kompleksi**

Pulmoner enfeksiyonlar: Özellikle kistik fibrozisli veya kronik granülomatöz hastalığı olanlarda kolonizasyondan bronkopnömoniye kadar değişen dağılım gösterir
Fırsatçı enfeksiyonlar: Kateterli hastalarda üriner sistem enfeksiyonları; bulaşlı damar içi kateterli bağışık ödünlü hastalarda bakteriler

Burkholderia pseudomallei

Pulmoner enfeksiyonlar: Asemptomatik kolonizasyondan abse oluşumuna kadar değişen dağılım gösterir

Stenotrophomonas maltophilia

Fırsatçı enfeksiyonlar: Önceden geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almış bağışık ödünlü hastalarda çeşitli enfeksiyonlar (sıklıkla bakteriyemi ve pnömoni)

***Acinetobacter* türleri**

Pulmoner enfeksiyonlar: Solunum tedavisi alan hastalarda fırsatçı patojen
Yara enfeksiyonları: Travmatik yarası olan askerlerde nozokomiyal enfeksiyon

***Moraxella* türleri**

Pulmoner enfeksiyonlar: Kronik pulmoner hastalığı olan hastalarda trakeobronşit veya bronkopnömoni (sıklıkla *M.catarrhalis* etkendir)

B. pseudomallei toprak, su ve bitkilerde bulunan bir saprofittir. Güneybatı Asya, Hindistan, Afrika ve Avustralya'da endemiktir. Enfeksiyonlar solunumla veya daha az sıklıkta perkütan inokülasyonla oluşur. *B. pseudomallei* ile enfekte olan birçok hasta asemptomatiktir ancak; alkolik, diyabetik, veya kronik böbrek veya akciğer hastalığı olan kişiler bu organizma ile olan fırsatçı

Klinik Olgu 33–2. *Burkholderia*'nın Neden Olduğu Granülomatöz Hastalık

McLean-Tooke ve ark. (BMJ Clin Pathol 7:1–5,2007) 21 yaşında granülomatöz lenfadeniti olan bir erkek hasta tanımlamışlardır. Hastada kilo kaybı, ateş, hepatosplenomegali ve servikal lenfadenit bulunmaktadır. Son 3 yıl içinde iki kez büyümüş lenf nodlarının biyopsisi sonucunda histolojik olarak granülomatöz lenfadenit raporlanmıştır. Sarkoidoz tanısı alan hastaya 20 mg prednizolon tedavisi uygulanmıştır. Sonraki 24 ay süresince klinik olarak iyi olan hastada, yapılan kemik iliği biyopsisinde pansitopeni ve granüloma gözlenmiştir. Hastanede yatışı süresince hastada öksürük gelişmiştir. Akciğer grafisinde akciğer bazalinde konsolidasyon saptanmıştır. Yapılan akciğer biyopsisinde bronkoalveoler lavaj kültürlerinde *B. cepacia* izole edilmiştir. Sonraki immünolojik incelemelerde hastanın genetik bir hastalık olan kronik granülomatöz hastalığı (KGH) olduğu doğrulanmıştır. Bu olgu KGH'ı olan hastaların *Burkholderia* ile enfeksiyona duyarlı olduğunu göstermektedir.

Klinik Olgu 33–3. Nötropenik Bir Hastada Yaygın *Stenotrophomonas* Enfeksiyonu

Wan-Yee ve ark. (Ann Acad Med Singapore 35:897–900, 2006) lösemi tedavisi sırasında tekrarlayan fungal ve bakteriyel enfeksiyon öyküsü akut myeloid lösemili 8 yaşında Çinli bir kız hasta tanımlamışlardır. Hastada pulmoner aspergillozis ve *Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus, Streptococcus* ve *Bacillus* septisemisi saptanmıştır. Ağır bir nötropeni atağının meropenem (bir karbapenem) ve amikasin (bir aminoglikozid) ile tedavisi esnasında, hastada trimetoprim sülfametoksazole duyarlı *Stenotrophomonas maltophilia* bakteriyemisi gözlenmiştir. Birkaç gün içinde hastada ağrılı, eritematöz, nodüler deri lezyonları gelişmiştir. Lezyonlardan yapılan biyopside *S. maltophilia* izole edilmiştir. Damar içi TMP-SMX tedavisi ile lezyonlar giderek düzelmiştir. Bu olgu karbapenem tedavisi alan bağışık ödünlü hastada *Stenotrophomonas* enfeksiyonu gelişebileceğini göstermektedir. Tipik olarak, *Stenotrophomonas* karbapenemlere dirençli TMP-SMX'e duyarlı nadir gram negatif bakterilerdendir.

enfeksiyonlara duyarlıdırlar. Enfeksiyon **melioidozis** (Melis, "hastalık"; eidos "benzerlik"; osis "durum": hastalık atların hastalığına veya *B. mallei*'nin neden olduğu ruam hastalığına benzer) olarak adlandırılır. Perkütan yolla enfeksiyona maruz kalma sonucu gelişen lokalize, süpüratif **kütanöz enfeksiyona** bölgesel lenfadenit, ateş, ve halsizlik eşlik eder. Hastalığın bu formu olaysız düzelir veya hızla sepsise ilerler. Solunum yolundan bulaşta gelişen **pulmoner hastalık** hafif bronşitten, nekrotizan pnömoniye kadar değişen geniş bir yelpazede yer alır. Kavitasyon gelişimi sepsis oluşumuna neden olur ve antimikrobiyal tedavi hemen başlanmazsa ölümle sonuçlanır. *B. pseudomallei* biyolojik silah programlarında kullanıldığından, bu organizma ile çalışmalar uygun lisanslı laboratuvarlarla kısıtlanmıştır ve hastadan saptanması halinde halk sağlığı bölümünde doğrulanması gereklidir. Oldukça enfeksiyöz olması nedeniyle, tanısal amaçlarla *B. pseudomallei* izolasyonunda dikkatli olmak gereklidir.

Burkholderia türleri *P. aeruginosa*'dan farklı olarak **trimetoprim sülfametoksazole** duyarlıdır. Piperasilin, geniş spektrumlu sefalosporinler, ve siprofloksasine invitro duyarlı görünmesine karşın klinik yanıt genelde zayıftır.

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia, Pseudomonas cinsinde sınıflandırılmış, *Xantomonas* cinsine kaydırılmış ve sonra *Stenotrophomonas* cinsine aktarılmıştır. Bu taksonomik değişikliklerdeki karışıklığa rağmen, klinik önemi iyi bilinmektedir. Konak savunma mekanizması bozuk, debil hastalardaki enfeksiyonlardan sorumludur. *S. maltophilia* ayrıca sıklıkla kullanılan β-laktam ve aminoglikozidlere dirençlidir. Bu ilaçlarla uzun süreli tedavi alan hastalar enfeksiyon açısından risk altındadır.

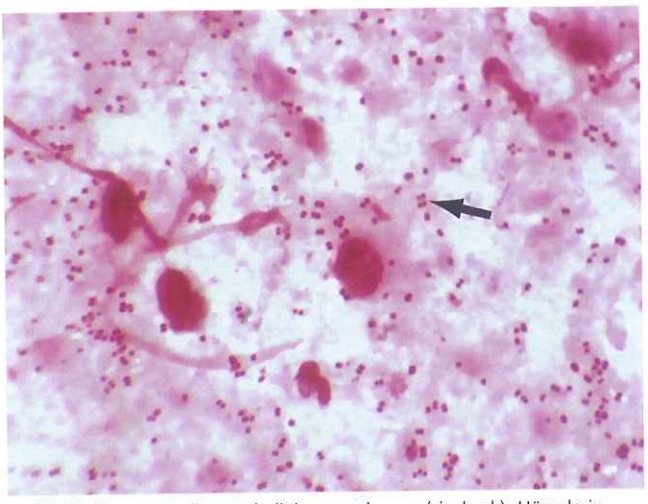
S. maltophilia'nın neden olduğu en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlar sıklıkla komplikasyonlara neden olan ve ölümle sonuçlanan bakteriyemi ve pnömonidir (Klinik Olgu 33–3). Bu organizma ile olan hastane enfeksiyonları, bulaşlı damar içi kateter, dezenfektan solüsyonlar, mekanik solunum cihazları ve buz makineleri aracılığıyla olmaktadır.

Organizma birçok antibiyotiğe dirençli olduğundan antimikrobiyal tedavi karmaşıktır. Birçok gram-negatif çomağın aksine *Stenotrophomonas* **karbepenemlere** (örn. imipenem, meropenem, ertapenem) **dirençlidir**. **Trimetoprim sülfametoksazol** bu organizma için en etkili ajandır; ayrıca doksisiklin ve seftazidim de in vitro olarak etkilidir.

Acinetobacter

Asinetobakterler zorunlu aerob, oksidaz-negatif, küt gram-negatif kokobasillerdir (Şekil 33–6). **Saprofit olarak her yerde** bulunabilir, doğada ve hastane ortamında bulunur ve mekanik solunum cihazları gibi nemli yüzeylerde, deri gibi kuru yüzeylerde (gram-negatifler için ender rastlanır) yaşayabilir. Normal sağlıklı popülasyonda orofarengeal florada az sayıda bulunabilirken, hospitalizasyon sonrasında sayıları artabilir. *Acinetobacter* cinsi iki gruba ayrılır: glikozu okside eden türler (en sık ***A. baumannii***) ve glikozu okside etmeyen türler (en sık *A. lwoffii* ve

Şekil 33–6. *Acinetobacter baumanii*'nin (siyah ok), Pseudomonas aeruginosa'nın (kırmızı ok) Gram boyası. *Acinetobacter*'lerin kokobasil formu ve gram-pozitif özelliklerine dikkat edilmeli



Şekil 33–7. *Moraxella catrrhalis*'in gram boyası (siyah ok). Hücrelerin gram-negatif diplokok (*Neisseria* benzeri) görüntüsüne dikkat edilmeli.

A. haemolyticus). İnsan enfeksiyonlarının en sık etkeni *A. baumannii*'dir.

Asinetobakterler solunum yolunda, üriner sistemde, ve yaralarda enfeksiyona neden olan **fırsatçı patojenlerdir** (Kutu 33–3), ayrıca septisemiye de neden olurlar. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, cerrahi operasyon geçirmiş, veya respiratuvar ventilasyon altındaki hastalar *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk altındadır. Ayrıca hastanede yatan askerlerde nozokomiyal yara enfeksiyonları da önemlidir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi, özellikle *A. baumannii*, karbapenemleri de içeren antibiyotiklere dirençli olduğundan oldukça zordur. İn vitro duyarlılık test sonuçlarına göre özgül tedavi uygulanmalıdır.

Moraxella

Bu bölümde incelenen diğer cinsler gibi *Moraxella* cinsi de nükleik asit analizleri temel alınarak yeniden düzenlenmiştir. Bu cinsteki türlerin sınıflandırması devam etmekte ise de, ***M. catarrhalis*** en önemli patojendir. *M. catarrhalis* zorunlu aerob, oksidaz pozitif, gram negatif diplokoktur (Şekil 33–7). Bu organizma, bronşit, bronkopnömoni (kronik pulmoner hastalığı olan yaşlı hastalar), sinüzit ve orta kulak iltihabına neden olur. Son iki enfeksiyon önceden sağlıklı kişilerde daha sıktır. Çoğu izolat β-laktamaz üretir ve **penisilinlere dirençlidir**; ancak sefalosporinler, eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim–sülfametoksazol, penisilin ve β-laktamaz kombinasyonuna duyarlıdırlar. *Moraxella osloensis ve Moraxella nonliquefaciens* türleri insanlarda enfeksiyona neden olan diğer türlerdir. Her ikisi de deri yüzeyi, ağız ve genitoüriner sistemde mukozal membranlarda bulunurlar. Bu türler nadiren fırsatçı enfeksiyona neden olurlar.

Olgu Çalışması ve Sorular

Lösemi tanısı almış 63 yaşında hasta 21 gündür hastanede tedavi olmaktadır. Hastaneye yatışından 3 gün sonra, *Escherichia coli*'nin etken olduğu üriner sistem enfeksiyonu gelişen hasta 14 gün boyunca geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almıştır. Hastaneye yatışının 21. gününde hastada ateş ve titreme gözlenmiş ve 24 saat içinde hipotansif olan hastada ektimik deri lezyonları ortaya çıkmıştır. Agresif antibiyotik tedavisine rağmen hasta kaybedilmiştir. Hastadan alınan kan kültürlerinde *P. aeruginosa* izole edilmiştir.

1. Bu hastada yüksek riskli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişiminde rol oynayan faktörler hangileridir?
2. Hangi virülans faktörleri bu organizmanın ciddi bir patojen olmasında rol oynar? Bu faktörlerin biyolojik etkileri nelerdir?
3. *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direncinden sorumlu olan üç mekanizma hangileridir?
4. *B. cepacia* kompleks, *S. maltophilia, A. baumannii* ve *M.catarrhalis*'in neden olduğu hastalıklar nelerdir? Bu hastalıkların tedavisinde hangi antibiyotikler kullanılabilir?

Kaynakça

Forster D, Dashner F: Acinetobacter species as nosocomial pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17:73-77, 1998.

Govan J, Deretic V: Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. Microbiol Rev 60:539-574, 1996.

Kipnis E, et al: Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. Med Mal Infect 36:78-91, 2006.

Mahenthiralingam E, et al: The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex. Nat Rev Microbiol 3:144-156, 2005.

Mahenthiralingam E, Vandamme P: Taxonomy and pathogenesis of the *Burkholderia cepacia* complex. Chron Respir Dis 2:209-217, 2005.

McGregor K, et al: Moraxella catarrhalis: Clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17:219-234, 1998.

Peacock S: Melioidosis. Curr Opin Infect Dis 19:421-428, 2006.

Sadikot R, et al: Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171:1209-1223, 2005.

Senol E: *Stenotrophomonas maltophilia*: The significance and role as a nosocomial pathogen. J Hosp Infect 57:1-7, 2004.

Yahr T, Wolfgang M: Transcriptional regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system. Mol Microbiol 62:631-640, 2006.

Yates S, et al: Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins. Trends Biochem Sci 31:123-133, 2006.

34

Haemophilus ve İlişkili Bakteriler

Çeviren: Müzeyyen Mamal Torun

Pasteurellaceae ailesinde bulunan dört önemli cins ***Haemophilus***, ***Actinobacillus***, ***Aggregatibacter*** ve ***Pasteurella***'dır (Kutu 34–1); bu cinsler geniş bir hastalık spektrumundan sorumludur (Kutu 34–2). Bu ailenin üyeleri ufak (0.2–0.3x1.0–2.0 µm), gram negatif ve fakültatif anaerob çomaklardır. Bir çoğu izolasyon için zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyar. *Haemophilus* cinsinin üyeleri en sık olarak izole edilen önemli insan patojenleridir ve bu bölümün başlıca odağı olacaklardır.

Haemophilus (Kutu 34–3)

Haemophilae, insanların muköz membranlarında bulunan ufak, bazen pleomorfik, gram-negatif çomaklar şeklindedir. ***Haemophilus influenzae***, *H. influenzae* tip b (HIB) aşısı uygulanmadan önce pediyatrik hastalarda enfeksiyonlarla ilişkili olarak en sık bildirilen türdür. ***Haemophilus aegyptius*** akut, pürülan konjunktivitin en önemli nedenidir. ***Haemophilus ducreyi***, seksüel yolla bulaşan **yumuşak şankr** veya **şankroidin** etyolojik ajanıdır. Cinsin diğer üyeleri klinik örneklerden sıklıkla (örn, *Haemophilus parainfluenzae*, ağızdaki en yaygın olarak bulunan türdür) izole edilir ve fırsatçı enfeksiyonlardan sorumlu olan nadir patojenlerdendir.

Fizyoloji ve Yapı

Bir çok *Haemophilus* türünün üremesi için besiyerlerine aşağıdaki üreme-stimüle edici faktörlerden bir veya her ikisinin eklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır: (1) **hemin** (X faktörü olarak da adlandırılır) ve (2) **nicotinamide adenine dinucleotide** (NAD; vitamin için **V faktör** olarak da adlandırılır). Her ne kadar her iki faktör de kanla zenginleştirilmiş besiyerinde bulunsa bile, V faktörünün inhibitörlerini yok etmek için kan hafifçe ısıtılmalıdır. Bu yüzden, *Haemophilus*'un in-vitro izolasyonu için, ısıtılmış kan ("çukulatamsı") agar kullanılır.

Haemophilus'un hücre duvar yapısı, diğer gram-negatif çomaklarınkinden daha tipiktir. Endotoksin aktiviteli olan lipopolisakkarit hücre duvarında, kökene-spesifik ve türe-spesifik proteinler dış membranda bulunmaktadır. Bu kökene-spesifik proteinlerin analizi, epidemiyolojik araştırmalar için değerlidir. *H. İnfluenzae*'da farklı kökenlerin bir çoğunun yüzeyi **polisakkarit kapsülle** kaplanmıştır ve altı antijenik **serotip** (**a**'dan **f**'ye kadar) tanımlanmıştır. HIB aşısı bulunmadan önce, *H. influenzae* serotip b, bütün invaziv *Haemophilus* enfeksiyonlarının %95'inden sorumluydu. Aşının uygulanmasından sonra, bu serotiple oluşan hastalıkların çoğu ortadan kayboldu ve şimdi bütün invaziv hastalıkların yarısından çoğu, kapsülsüz (tiplendirilmeyen) kökenlerle meydana gelmektedir.

H. influenzae'nın serolojik ayırımına ek olarak, türler sekiz **biyotipe** (I'dan VIII'e kadar), üç biyokimyasal reaksiyonla: indol üretimi, üreaz aktivitesi ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi ile ayrılmaktadır. Bu biyotiplerin ayrılması epidemiyolojik amaçlar için faydalıdır.

Patogenez ve İmmünite

Özellikle *H. parainfluenzae* ve kapsülsüz *H. influenzae* başta olmak üzere, *Haemophilus* türleri, yaşamın ilk birkaç ayı içerisinde hemen hemen bütün insanların üst solunum sistemine kolonize olur. Bu organizmalar, lokal olarak yayılabilir ve kulaklarda (otitis media), sinüslerde (sinüzit) ve alt solunum yollarında (bronşit, pnömoni) hastalıklara neden olurlar. Buna karşın kapsüllü *H. influenzae* (özellikle serotip b [biyotip I] üst solunum yollarında yaygın olarak bulunmaz veya çok az sayıda bulunabilir fakat **aşılanmamış çocuklarda yaygın bir hastalık** nedenidir (örn, menenjit, epiglotit [obstrüktif larenjit], selülit). Pili ve pilus olmayan adezinler, *H. influenzae*'nın orofarinkse kolonizasyonunu sağlar. Bakterinin hücre duvar komponentleri (örn, lipopolisakkarit ve düşük moleküler ağırlıklı bir glikopeptid)

Kutu 34–1. Önemli Pasteurellaceae'lar

Organizma	Tarihsel Orijin
Haemophilus	*haemo*, "kan"; *hilos*, "sevgili" ("kan sever"; agar besiyerinde üremek için kana gereksinim duyar
H. influenzae	Orijinal olarak *influenza*'nın (grip) etkeni olduğu düşünülmüştür.
H. aegyptius	*aegyptius*, "Mısırlı" (1983 yılında R. Koch tarafından, konjunktivitli Mısırlıların eksüdalarında gözlenmiştir.
H. ducreyi	Bakteriyolog Ducrey tarafından ilk olarak izole edildiği için bu ismi almıştır
Actinobacillus	*actinis*, "ışın"; *bacillus*, "kısa değnek" veya "çomak" ("ışın basili" filamantöz şekillerin [ışınların] şekillerin uzamasına atfen)
Aggregatibacter	*aggregare*, olmak "bir araya gelmek"; *bacter*, bakteriyal "çomak"; bir araya gelen veya kümeleşen çomak-şeklinde bakteri
A. actinomycetemcomitans	*comitans*, "eşlik eden actinomycetes"; izolatlar sıklıkla *Actinomyces* ile birlikte bulunur.
A. aphrophilus	*aphros*, "köpük; *philos* "sevmek" ("köpük-seven)
Pasteurella	*Louis Pasteur*'dan dolayı adlandırılmış.
P. multocida	*multus*, "bir çok"; *cidus*, "öldürmek" ("bir çoğunu-öldüren"; bir çok hayvan türü için patojenik)
P. canis	*canis*, "köpek" (köpeklerin ağzından) izole edilmiştir.

Kutu 34–2. Pasteurellaceae: Klinik Özetler

Haemophilus influenzae

Menenjit: başlıca olarak aşılanmamış çocukların hastalığı ve ateş, şiddetli baş ağrısı ve sistemik belirtilerle karakterizedir

Epiglottit: başlıca aşılanmamış çocukların hastalığı, başlangıçta farenjit, ateş nefes alma güçlüğü bulunur, sellülite ve bazen solunum yollarının obstrüksiyonu ile supraglottik dokuların şişmesine kadar ilerler.

Pnömoni: Altta yatan kronik bir pulmoner hastalığı olan yaşlılarda akciğerlerin enflamasyonu ve konsolidasyonuyla gözlenen ve tipik olarak tiplendirilmeyen kökenlerle oluşan hastalık

Haemophilus aegyptius

Konjuntivit: akut, pürulan konjunktivit ("kızarmış göz")

Haemophilus ducreyi

Şankroid: Eritamatöz temelli, lenfadenopati ile ilişkili ağrılı bir ülserasyona doğru ilerleyen sert olmayan bir papülle karakterize edilen seksüel olarak bulaşan hastalık

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Endokardit: altta yatan kalp kapakçığı hasarı olan hastalardaki subakut endokarditten sorumlu

Aggregatibacter aphrophilus

Endokardit: *A. Actinomycetemcomitans*n ile olduğu gibi

Pasteurella multocida

Isırık yarası: en yaygın belirti enfekte kedi- veya köpek ısırığıdır:özellikle kedi ısırığı ile olanlarda yaralar derin ve dezenfekte etmek güç olduğu için.

solunum yolu epitelinin hasarına neden olacak şekilde silier fonksiyonu bozarlar. Bakteriler o zaman hem epitel hem de endotel hücrelerine ve daha sonra kana geçebilirler. Polisakkarit kapsüle karşı oluşan spesifik opsonik antikorların yokluğunda, meninksler veya diğer uzak bir odaktan yayılımla birlikte yüksek düzeyde bakteriyemi gelişebilir.

H. influenzae tip b'deki major virulans faktörü, riboz, ribitol ve fosfat (yaygın olarak **polyribitol phosphate [PRP]** olarak bilinir) içeren antifagositik polisakkarit kapsüldür. Kapsüle karşı oluşan antikorlar, büyük oranda bakteriyel fagositozu ve kompleman aracılı bakterisidal aktiviteyi stimüle ederler. Bu antikorlar doğal enfeksiyon, saflaştırılmış PRP ile aşılanma veya maternal

Tablo 34–1. İnsan Hastalığı ile İlişkili *Haemophilus* Türleri

Tür	Başlıca Hastalıklar	Sıklık
H. influenzae	Pnömoni, sinüzit otitis, menenjit, selülit bakteriyemi	Yaygın
H. aegyptius	Konjunktivit	Yaygın değil
H. ducreyi	Şankroid	Yaygın değil (ABD'de)
H. parainfluenzae	Bakteriyemi, endokardit Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir
H. haemolyticus	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir
H. parahaemolyticus	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir

Kutu 34–3. Özet: *Haemophilus*

Biyoloji, Virulans ve Hastalık

Ufak, pleomorfik, gram-negatif çomaklar ve kokobasil
Fakültatif anaeroblar, fermentatif
Bir çok tür çoğalmak için X ve/veya V faktörüne ihtiyaç gösterir
H. influenzae serolojik olarak (tip a-f) ve biyokimyasal olarak (biyotipler I-VII)
H.influenzae tip b klinik olarak en virülandır (kapsüldeki PRP ile [polyribitol phosphate])
Haemophilus konak hücrelerine pili ile ve pilus olmayan yapılarıyla tutunur.
Hastalıkların özeti için Tablo 34-1'e bakın

Epidemiyoloji

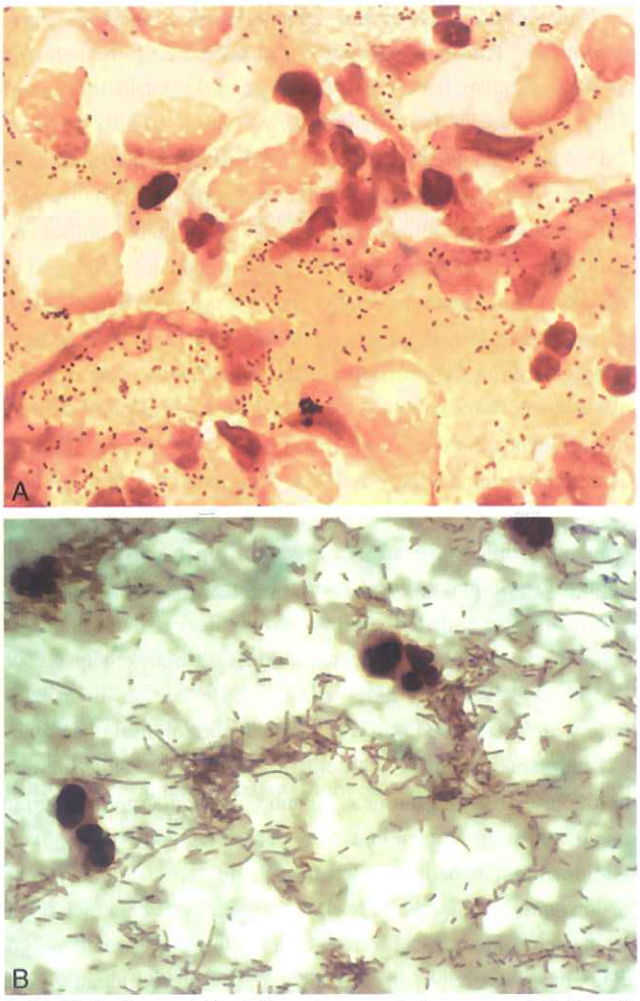
Her ne kadar kapsüllü *Haemophilus* türleri, özellikle *H.influenzae* tip b, normal floranın çoğunlukla bulunan bir üyesi değilse de, *Haemophilus* türleri çoğunlukla insanlarda kolonize olur.
H. influenzae tip b ile meydana gelen hastalık başlıca olarak pediyatrik bir sorun olup; aşılanmış popülasyonlarda önlenmiştir
H. ducreyi hastalığı ABD'de yaygın değildir, seksüel temasla bulaşan *H. ducreyi* ise bu durumdan istisna olup, yaygındır ve bir çok *H. ducreyi* enfeksiyonu hastanın orofaringeal florasından (endojen enfeksiyonlar) kaynaklanmaktadır.
Yetersiz düzeyde koruyucu antikoru olan, azalmış komplemana sahip olan ve splenektomi geçiren hastalar, bu hastalık için daha büyük risk altındadırlar.

Tanı

Mikroskopi, beyin omurilik sıvısında (BOS), sinoviyal sıvıda ve alt solunum yolları örneklerinde *H. influenzae*'yi tespit etmek için duyarlı olup, diğer bölgelerdeki örnekler için duyarlı değildir.
Kültür,çukulatamsı agarda yapılır.
Antijen testleri, *H.influenzae* tip b için spesifiktir; bu yüzden diğer organizmalarla meydana gelen enfeksiyonlar için bu testler reaktif değildir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Haemophilus enfeksiyonları, geniş spektrumlu sefalosporinler, azitromisin veya flourokinolonlarla tedavi edilirler; birçok köken ampisiline dirençlidir.
Konjüge PRP aşılarıyla yapılan aktif aşılanma, bir çok *H. influenzae* tip β enfeksiyonlarını önler.



Şekil 34–1. *Haemophillus influenza*'nın gramla boyanması. A, Pnömonili hastanın balgamında görülen ufak kokobasil şekiller. B, Afrika'da aşılanmamış şiddetli menenjitli 1 yaşındaki çocukta görülen ince, pleomorfik şekiller.

antikorların pasif transferi sonucu olarak gelişirler. Sistemik hastalığın şiddeti kandan bakterilerin temizlenme hızıyla ters orantılıdır. Menenjit ve epiglotit riski anti-PRP antikorları bulunmayanlarda, kompleman bulunmayanlarda ve splenektomi yapılan hastalarda belirgin ölçüde daha yüksek orandadır. Lipopolisakkarit **lipid A** komponenti bir hayvan modelinde meningeal enflamasyonu indüklemiştir ve insanlarda bu yanıtın başlamasından sorumlu olabilir. İmmunglobulin **IgA1 proteazlar** *H. influenzae* (hem kapsüllü hem de kapsülsüz kökenler) tarafından üretilir ve hümoral immüniteyle etkileşime girerek mukoza yüzeylerinde kolonizasyonu kolaylaştırabilirler.

Epidemiyoloji

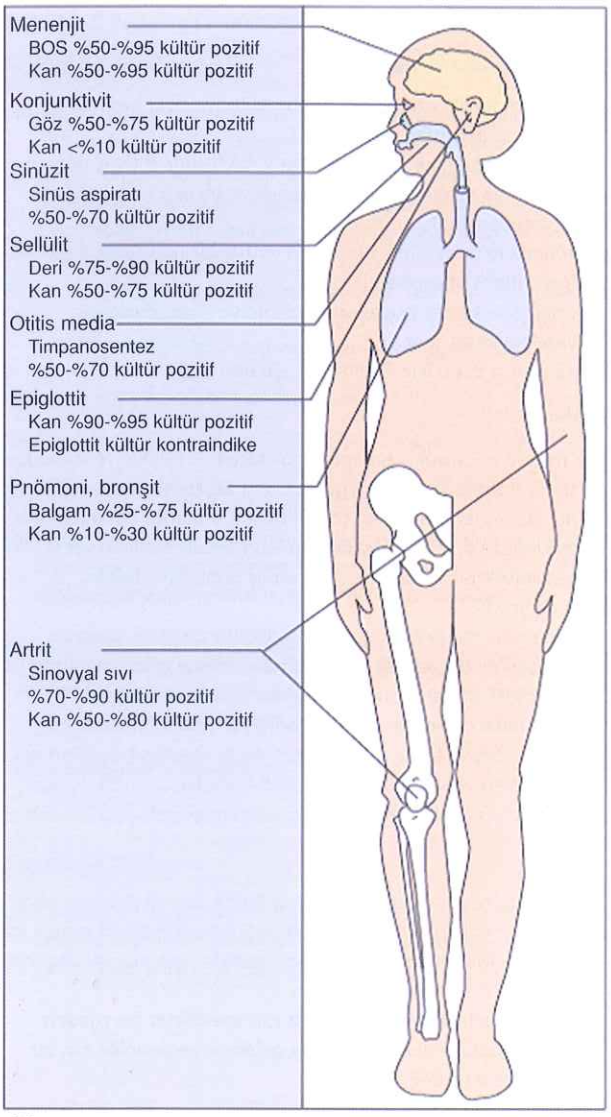
Haemophilus türleri, başlıca solunum sisteminin mukoza membranlarına kolonize olarak hemen hemen bütün insanlarda bulunur. *H. parainfluenzae*, ağızdaki baskın *Haemophilus* türüdür. *H. influenzae*'nın kapsülsüz kökenleri de sık olarak üst solunum yollarında bulunur; bununla beraber, kapsüllü kökenler az sayıda bulunur ve sadece yüksek oranda selektif kültür metotları kullanılarak izole edilebilir. Her ne kadar *H. influenzae* tip b, sistemik hastalığa neden olan en yaygın serotip olsa da, *H. influenzae* aşısının uygulanmasından önceki dönemlerde, sağlıklı çocuklardan nadir olarak izole edilmekteydi (bakterinin virulansını vurgulayan bir gerçek olarak).

Haemophilus hastalığının epidemiyolojisi dramatik olarak değişmiştir. **Konjüge edilmiş *H. influenzae* tip b aşılarının** kullanılmasından önce, ABD'de 5 yaşından küçük çocuklarda yıllık tahmini 20.000 *H. influenzae* tip b olgusu meydana gelmekteydi. *H. influenzae* tip b için bulunan ilk polisakkarit aşılar 18 aylıktan küçük çocuklar için koruyucu değillerdi (bu hastalık için en büyük risk altında bulunan topluluk), çünkü polisakkarit antijenlere olan immün yanıtın olgunlaşmasında doğal bir gecikme bulunmaktadır. Bununla beraber, protein taşıyıcılara (örn. difteri toksoidi, tetanus toksoidi, meningokoksal dış membran proteini) konjuge edilmiş saflaştırılmış PRP antijenlerini içeren aşıların 2 aylık ya da daha büyük bebeklerde koruyucu bir immün yanıt oluşturdukları bulunmuştur. Kasım 1987'den itibaren konjuge aşının kullanımından beri, ABD'de 5 yaşından küçük çocuklarda sistemik hastalık gerçekten önlenmiş ve 2006 yılında sadece 15 olgu bildirilmiştir. Şu an, *H. influenzae* tip b enfeksiyonlarının çoğu bağışık olmayan çocuklarda (eksik aşılama veya aşıya karşı zayıf bir yanıt nedeniyle) ve immünitesi zayıflayan yaşlı erişkinlerde meydana gelmektedir. Buna ek olarak, kapsüllü ve kapsülsüz kökenlerin diğer serotipleriyle oluşan invaziv *H. influenzae* hastalığı serotip b ile oluşana göre oransal olarak daha yaygın olarak görülmeye başlamıştır. ABD'de *H. influenzae* tip b hastalığının başarılı eliminasyonunun, aşılanma programlarının uygulanmasının zor olduğu bir çok gelişmekte olan ülkede görülmediğini de belirtmek zorundayız. Böylece, *H. influenzae* tip b, dünyanın bir çok ülkesinde en belirgin pediyatrik patojen olarak kalmaya devam etmektedir. Dünyada her yıl çocuklarda, 3 milyon ciddi hastalık olgusu ve 700.000'e kadar ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Kapsülsüz *H. influenzae* ve diğer *Haemophilus* cinsleriyle meydana gelen hastalığın epidemiyolojisi farklıdır. Bu organizmalarla meydana gelen kulak ve sinüs enfeksiyonlarının en önemli olanlar pediyatrik hastalıklardır, fakat bu hastalıklar erişkinlerde de gelişebilir. Pulmoner hastalık, özellikle altta yatan obstrüktif pulmoner hastalığı olan veya aspirasyona meyilli şartlarda olan (örn, alkolizm, değişmiş ruhsal durum) yaşlı insanları çok yaygın olarak etkilemektedir.

H. ducreyi Afrika ve Asya'da genital ülserlerin (şankroid) önemli bir nedenidir, fakat Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha az yaygındır. ABD'de hastalığın insidensi döngüseldir. İnsidensde zirve, 5000'den fazla olguyla 1988 yılında bildirilmiş, 2006'da ise bu olgu sayısı 33'e düşmüştür. Bu arzu edilen düşüşe rağmen Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, gerçek insidensi bilinmez yapacak şekilde hastalığın belirgin derecede bildirilmediğini duyurmaktadır.

Klinik Hastalıklar (Tablo 34–1)

H. influenzae enfeksiyonlu hastalarda görülen klinik sendromlar Şekil 34-2'de gösterilmiştir. Bütün *Haemophilus* türleriyle meydana gelen hastalıklar takip eden bölümde tanımlanmıştır.



Şekil 34–2. *Haemophillus influenza* ile meydana gelen enfeksiyonlar. Konjuge aşının geliştirilmesiyle, erişkinlerdeki bir çok enfeksiyon, orofarinks ile bulaşmış alanları içermektedir (örn, alt solunum yolu, sinüsler ve kulaklar). Ciddi sistemik enfeksiyonlar (örn, menenjit, epiglotitis) bağışık olmayan bireylerde oluşur. BOS, beyin omurilik sıvısı

Menenjit

H. influenzae tip b, pediyatrik menenjitin en yaygın nedenidir, fakat bu durum konjuge aşılar yaygın olarak kullanılmaya başladıktan sonra değişmiştir. Bağışık olmayan hastalarda, nazofarinksdeki organizmaların bakteriyemik yayılımı sonucu oluşan hastalık, diğer bakteriyel menenjitlerden klinik olarak ayırt edilemez. Başlangıçtaki durum 1–3 günlük hafif üst solunum yolu hastalığı olup, daha sonra menenjitin tipik belirti ve semptomları ortaya çıkar. Mortalite, hemen tedaviye başlanan hastalarda %10'dan daha azdır ve çok iyi dizayn edilmiş çalışmalarda ciddi nörolojik sekellerin insidensinin düşük olduğu bildirilmiştir (başlangıçtaki çalışmalarda, bağışık olmayan çocuklardaki ciddi rezidüel hasarın %50 insidensine zıt olarak). Bağışık olmayan

popülasyonlarda, kişiden kişiye bulaşma çok iyi bilinmektedir. Bu nedenle sürekli böylece epidemiyolojik önlemler mutlaka alınmalıdır.

Epiglottit

Epiglottit, supraglottik dokuların şişmesi ve sellülitle karakterize olan ve yaşamı tehdit eden acil bir durumdur. Her ne kadar epiglottit bir pediyatrik hastalık olsa da, bu hastalığın insidensinin zirve yaptığı grup, aşının uygulanmadığı dönemde 2–4 yaş arası çocuklardır; buna karşın, menenjitin insidensinin zirvesi 3–18 haftalık çocuklarda görülmektedir. Epiglottitli çocuklarda, farenjit, ateş ve zor nefes alma vardır, bu da solunum yollarının obstrüksiyonuna ve ölüme ilerleyebilir. Aşının uygulanmaya başlamasından beri bu hastalığın insidensi, çocuklarda dramatik olarak düşmüştür ve erişkinlerde nispeten nadir olarak görülmektedir.

Selülit

Menenjit ve epiglottit gibi, *H. influenzae* selüliti de aşılanmayla büyük oranda elimine olmuş bir pediyatrik hastalıktır. Hastalarda yanaklarında veya periorbital alanlarında kırmızı-mavi lekeler, ateş ve selülit mevcuttur. Tanı tipik klinik tablo ile konulur, sellülit oral mukozaya yakındır.

Artrit

Konjuge aşılar geliştirilmeden önce, 2 yaşından küçük çocuklarda artritin en yaygın etkeni *H. influenzae* tip b'dir. Bakteriyemik yayılma sonucu olarak oluşan tek ve büyük bir eklemlerin enfeksiyonudur. Hastalık daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde nadir görülmektedir ve genel olarak immünkompromize hastaları ve daha önce hasar görmüş eklemleri olan hastaları etkiler.

Otitis, Sinüzit ve Alt Solunum Yolu Hastalığı (Klinik Olgu 34–1)

H. influenzae'nın kapsülsüz kökenleri (başlıca olarak biyotip II ve III) üst ve alt solunum yollarında enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı patojenlerdir. Bir çok çalışmada, *H. influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*'nın akut ve kronik otit ve sinüzitin en yaygın iki nedeni olduğu gösterilmiştir. Primer pnömoni, normal akciğer fonksiyonları olan hastalarda yaygın değildir. Bu organizmalar yaygın olarak kronik pulmoner hastalığı (kistik fibrozu da içeren) olan hastalarda kolonize olur ve sıklıkla frank pnömoni ve bronşit alevlenmeleriyle ilişkilidir.

Klinik Olgu 34–1. *Haemophilus influenzae* ile Meydana Gelen Pnömoni

Holmes ve Kozinn (J Clin Microbiol 18:730–732, 1983) *H. influenzae* serotip tip d ile pnömoni olmuş 61 yaşındaki bir kadını tanımlamışlardır. Hasta uzun süre sigara içmiş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diabetes mellitus'u olan ve konjestif kalp yetmezliği geçirmiş bir hastaydı. Sol üst lobunda bir çok gram negatif bakteri içeren pürülan balgam üreten pnömonisi vardı. Hem balgam hem de kan kültürleri, *H. influenzae* tip d açısından pozitif olarak bulunmuştu. Organizma, hastanın yanıt verdiği ampisiline duyarlıydı. Bu olgu, *H. influenzae*'nın b serotipi olmayan kökenlerinin neden olduğu enfeksiyona bağlı kronik altta yatan pulmoner hastalıklı hastaların duyarlılığını göstermektedir.

Konjunktivit

Koch-Weeks basili olarak da adlandırılan *H. aegyptius* akut ve pürülan bir konjunktivite neden olur. Bu bulaşıcı organizma,özellikle yılın ılık aylarında oluşan salgınlarla ilişkilidir.

Şankroid

Erkeklerde daha yaygın olarak görülen şankroid seksüel yolla bulaşan bir hastalıktır, tahmini olarak kadınlar asemptomatiktir ve hastalık belirtisi gösteremeyebilirler. Bulaşmadan itibaren yaklaşık 5–7 gün sonra, genital veya perianal bölgede eritamatöz temelli yumuşak bir papül gelişir. İki gün içerisinde lezyon ülserleşir ve **ağrılı olmaya başlar**, yaygın olarak inguinal **lenfadenopati** ortaya çıkar. Şankroid tanısını doğrulamak için, sifiliz, herpes simpleks hastalığı gibi diğer genital ülser nedenleri mutlaka dışlanmalıdır.

Diğer Enfeksiyonlar

Diğer *Haemophilus* türleri, otitis media, konjunktivit, sinüzit, menenjit ve dental apseler gibi fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Laboratuvar Tanısı

Örnek Toplanması ve Taşıma

Aşılanmış kişilerde *Haemophilus* enfeksiyonlarının çoğunun orofarinksten kaynaklanması, ayrıca üst ve alt solunum yollarına sınırlı olması nedeniyle, örneklerin oral sekresyonlarla kontaminasyonundan sakınılmalıdır. Sinüzit veya otitin mikrobiyolojik tanısı için direkt iğne aspirasyonu, pnömoni tanısı için alt solunum yollarından üretilen balgam kullanılır. Pnömonili hastalarda kan kültürü faydalı olabilir, fakat üst solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda negatif olabileceği unutulmamalıdır. Hem kan hem de beyin omurilik sıvısı (BOS), menenjitli bağışık olmayan çocuklardan alınmalıdır. Çünkü tedavi edilmemiş menenjitli hastaların BOS'larının ml'sinde yaklaşık olarak 10^7 bakteri bulunmaktadır, 1–2 mL BOS genellikle, mikroskopi, kültür ve antijen-tespit testleri için yeterlidir. Eğer hasta, BOS alınmadan önce antibiyotik kullanmışsa mikroskopi ve kültür daha az duyarlıdır. Kan kültürleri, epiglottit, sellülit ve artrit tanısı için de mutlaka alınmalıdır. Örnekler, epiglottit şüpheli hastaların posterior farinksinden alınmamalıdır çünkü alma işlemi öksürüğü stimüle ederek solunum yolunu tıkayabilir. *H. ducreyi*'nin tespiti için örnekler, nemlendirilmiş bir eküvyon ile ülserin sınırlarından

veya tabanından alınmalıdır. Cerahat kültürü, genişlemiş bir lenf nodundan aspirasyonla alınan örnekle yapılabilir, fakat genellikle ülserin kültüründen daha az duyarlıdır. Laboratuvar, *H. ducreyi*'den şüphelenildiğinde haberdar edilmelidir, çünkü organizmanın elde edilmesi için özel kültür teknikleri kullanmak zorunludur.

Mikroskopi

Eğer mikroskopi dikkatli olarak uygulanırsa, klinik örneklerden *Haemophilus* türlerinin tespiti için hem duyarlı hem de spesifiktir. Şekil olarak kokobasilden uzun pleomorfik filamentlere kadar değişen gram-negatif çomaklar, tedavi edilmemiş *Haemophilus* menenjitli hastaların %80'inden daha fazlasının BOS örneklerinde tespit edilebilir (bak Şekil 34–1). Gram'la boyanmış örneklerin mikroskopik incelemesi artrit ve alt solunum yolu hastalıklarının tanısında da kullanışlıdır.

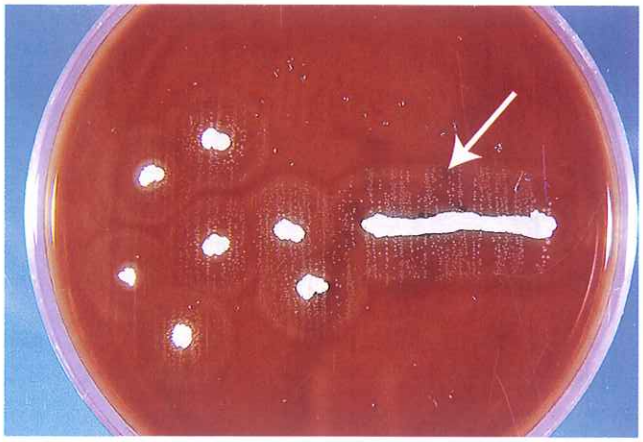
Antijen Tespiti

H. influenzae antijeninin, spesifik olarak PRP kapsüler antijenin immünolojik tespiti, *H influenzae* tip b hastalığının tanısı için hızlı ve duyarlı bir yoldur. PRP, bir klinik örnekte 1 ng/ml'den daha az bile olsa PRP'yi tespit edebilen partikül aglütinasyon testiyle tespit edilebilir. Bu testte, antikorla kaplanmış lateks partikülleri, klinik örnek ile karıştırılır; eğer PRP mevcutsa aglütinasyon oluşur. Antijen, BOS ve idrarda da tespit edilebilir (antijen bütün halinde bulunur). Bununla beraber, bu test sadece aşı programının uygulandığı ABD ve diğer ülkelerde güncel olarak yaygın olmayan *H. influenzae* tip b'yi tespit edebildiği için oldukça sınırlı bir kullanıma sahiptir. Diğer kapsüler serotipler ve kapsülsüz kökenler pozitif bir reaksiyon vermezler.

Kültür

Uygun üreme faktörleri eklenmiş besiyerine inoküle edilmiş olan klinik örneklerden *H. influenzae*'yı izole etmek nispeten kolaydır. Çukulatamsı agar veya Levintal agar bir çok laboratuvarda kullanılmaktadır. Bununla beraber, eğer çukulatamsı agar hazırlık aşamasında çok ısıtılırsa, V faktörü tahrip olur ve bu üreme faktörüne ihtiyaç duyan *Haemophilus* türleri (örn, *H. influenzae*, *H. aegyptius*, *H. parainfluenzae*) üreyemez. Bakteriler 24 saatlik inkübasyondan sonra 1–2 mm çapında, düz, opak koloniler oluşturur. Koloniler ısıtılmamış kanlı agarda *Staphylococcus aureus* kolonilerinin etrafında üremiş küçük koloniler olarak tespit edilebilir (**satellite-uydu fenomeni**; Şekil 34–3). Stafilokoklar, ortamdaki eritrositleri eriterek ve intrasellüler hem (X faktör) ve NAD (V faktör) salınımını sağlayarak, gerekli olan üreme faktörlerini sağlar. Bu kültürlerdeki *H. influenzae* kolonileri, çukulatamsı agarda görüldüğünden daha küçüktürler, çünkü kanda bulunan V faktör inhibitörleri inaktive edilmemiştir.

Ticari olarak hazırlanmış sıvı kan kültürlerine optimum konsantrasyonlarda X ve V faktörleri ve V faktör inhibitörleri eklenmediği için kan kültürlerinde *Haemophilus*'un üremesi genellikle uzun sürer. Daha ileri olarak üreme faktörleri sadece kan hücreleri lizise uğradığı zaman ortama salınmaktadır. *H. influenzae* izolatları, anaerobik olarak inkübe edilmiş kan kültürlerinde sıklıkla daha iyi ürerler, çünkü organizmalar bu şartlarda X faktörüne gereksinim duymazlar.



Şekil 34–3. Satellit (uydu) fenomeni. *Staphylococcus aureus* besi yerine nicotinamide adenine dinucleotide (NAD veya V faktörü) salar bu da *H. influenzae*'nın (*S. aureus* kolonilerini çevreleyen küçük koloniler) ihtiyaç duyduğu üreme faktörlerini sağlar.

H. aeyptius ve *H. ducreyi* güç ürer ve özel üreme şartlarına ihtiyaç duyar. *H. aegyptius* %1 IsoVitaleX (kimyasal olarak tanımlanmış bir karışım) eklenmiş çukulatamsı agarda, 2–4 günde karbondioksitli bir atmosferdeki inkübasyonda çok iyi ürer. *H. ducreyi*'nin kültürü nispeten güçtür (kültürlerin %85'inden daha azında optimal şartlarda üreme görülür) fakat %1–2 hemoglobin, %5 fötal sığır serumu, IsoViteleX ve vankomisin (3µg/ml) eklenmiş gonokoksal agarda (GC) en iyi şekilde ürer. Kültürler, %5–10 karbondioksitli ortamda 33^0 C'de 7 gün ya da daha bir süre gün inkübe edilmelidir. Besiyeri inkübasyon koşulları diğer bakteriler için uygun olmadığından, *H. ducreyi* izolasyonundaki başarı, mikrobiyoloğun özel olarak bu organizmayı aramasına bağlıdır.

Tanımlama

H. influenzae'nın ön tahmini bir tanımlaması Gram boyası morfolojisi ve hem X hem de V faktörlerine olan gereksinimin gösterilmesiyle yapılabilir. *H. influenzae*'nın daha ileri alt gruplandırılması, biyotiplendirme, membran protein antijenlerinin elektroforetik tanımlanması ve kökene-spesifik nükleik asit dizilerinin analizi ile gerçekleştirilir. Biyokimyasal testler ve nükleik asit analizi, türün diğer cinslerini tanımlamak için kullanılmaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Sistemik *H. influenzae* enfeksiyonlu hastalar çok hızlı antimikrobiyal tedaviye gereksinim duyarlar, çünkü tedavi edilmemiş menenjit veya epiglottit'li hastalıklardaki mortalite hızı %100'e yaklaşmaktadır. Ciddi enfeksiyonlar **geniş-spektrumlu sefalosporinlerle** tedavi edilmektedir. Daha az ciddi sinüzit, otit gibi enfeksiyonlar ampisilin (eğer duyarlıysa, kökenlerin yaklaşık

olarak %30'u dirençlidir), aktif bir sefalosporin, azitromisin veya bir florokinolonla tedavi edilebilir. *H. ducreyi*'nin bir çok izolatı, tedavi için tavsiye edilen ilaç olan **eritromisine** duyarlılık göstermektedir.

H. influenzae tip b hastalığının önlenmesindeki başlıca yaklaşım, saflaştırılmış kapsüler PRP ile aktif immünizasyonun uygulanmasıdır. Daha önce de tartışıldığı gibi, konjuge aşıların kullanılması, *H. influenzae* tip b hastalığının insidensini ve kolonizasyonunu azaltmada dikkat çekecek ölçüde başarı sağlamıştır. Güncel olarak, çocuklar için 6 aylık olmadan önce *H. influenzae* tip b'ye karşı üç doz aşı olmaları ve bunu kamçılayıcı dozların takip etmesi tavsiye edilmektedir.

Antibiyotik kemoprofilaksisi, yüksek hastalık riski olan çocuklardaki (örn, ailesinde veya kreşlerde sistemik hastalığın belgelendiği 2 yaşından küçük çocuklarda) *H. influenzae* tip b taşıyıcılığının önlenmesi için kullanılmaktadır. Bu durumlarda rifampin profilaksisi kullanılmaktadır.

Actinobacillus

Actinobacillus türleri, ufak, fakültatif anaerobik, yavaş üreyen (genellikle 2–3 günlük inkübasyona ihtiyaç duyarlar) gram negatif çomaklardır. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* bu türdeki en önemli insan patojenidir; bununla beraber, 2006 yılında bu cinsler ve *Haemophilus aphrophilus* yeni bir türe, *Aggregatibacter*'e transfer edilmiştir. *Actinobacillus* türünün geri kalan üyeleri insan ve hayvanların orofarinksinde kolonize olur ve nadiren periodontit, endokardit, yara ısırığı enfeksiyonları ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar (Tablo 34–2).

Aggregatibacter (Klinik Olgu 34–2)

Türün iki üyesi önemli insan patojenidir: ***A. actinomycetemcomitans*** ve ***A. aphrophilus*** (Tablo 34–3). Her iki tür de insan ağzına kolonize olur ve ağızdan kana yayılır, daha önce hasar görmüş kalp kapakçığına veya suni kalp kapakçığına yapışarak endokardit gelişmesine neden olabilir. Bu bakterilerle oluşan **endokarditin** tanısı kısmen zordur, çünkü klinik belirti ve semptomlar yavaş olarak gelişir (subakut endokardit) ve bakteriler kan kültürlerinde yavaş ürer. Her iki tür de kan kültür şişelerinin cam yüzeyinde ve agar besiyerinde birbirine yapışık olarak gözüken koloniler oluşturur. Bu organizmalarla oluşan endokarditin tedavisinde seçilecek ilaç seftriakson gibi bir sefalosporindir

Klinik Olgu 34–2. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ile Meydana Gelen Endokardit

Steitz ve ark. (Clin Infect Dis 27:224–225, 1998) hastaneye, ateş, gece terlemeleri ve yorgunluk şikayetleriyle kabul edilen 54 yaşındaki bir kadını tanımlamışlardır. Fiziksel muayene triküspid sistolik murmur ve splenomegali göstermiş ve ekokardiyografi, triküspid kapakta vejetasyon göstermekteydi. Kabul anında toplanmış olan kan kültürlerinde, 5 günlük inkübasyondan sonra *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* üremiştir. Klinik geçmişi tam olarak alınamamıştır. Çünkü hastalığının nasıl kronikleştiği bilinmemekteydi, fakat bu olguda, rutin kültürde organizmanın yavaş üremesini gösterilmiştir.

Pasteurella (Klinik Olgu 34–3)

Pasteurella, sağlıklı hayvanların orofarinksinde yaygın bir şekilde kommensal olarak bulunan ufak, fakültatif anaerob ve fermentatif bir kokobasildir. Bir çok insan enfeksiyonu hayvanlarla temas (örn, hayvan tırmalaması, pençeleme, paylaşılan yiyecek) sonucu oluşur. ***Pasteurella multocida*** (en yaygın izolat) ve ***Pasteurella canis*** insan patojenleridir; diğer *Pasteurella* türleri insan enfeksiyonlarıyla nadir olarak ilişkilidir (Tablo 34–4). Üç genel hastalık şekli bildirilmiştir: (1) bir hayvan ısırığı veya tırmalaması (*P. multocida*, kedi veya köpeklerle temas sonucu, *P. canis*, köpeklerle temas sonucu) sonrasında oluşan lokalize **selülit** ve **lenfedanit**; (2) altta yatan pulmoner disfonksiyonu olan hastalardaki kronik solunum hastalığının şiddetlenmesi (tahmini olarak oral sekresyonların aspirasyonunu takiben hastanın orofarinksindeki kolonizasyon ile ilişkili); ve (3) özellikle altta yatan bir hepatik hastalığı olan **immünkompromize hastalarda sistemik bir enfeksiyon.**

P. multocida kanlı ve çukulatamsı agarda çok iyi ürer, fakat MacConkey agarda ve tipik olarak diğer gram-negatif çomaklar için olan seçici agarda zayıf ürer. Kanlı agarda bir gecelik inkübasyondan sonra, geniş ve indol üretimi nedeniyle oluşan

Tablo 34–2. İnsan Hastalığı ile İlişkili *Actinobacillus* Türleri

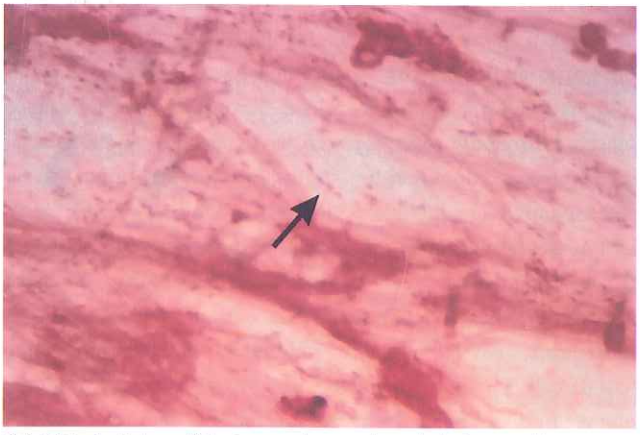
Tür	Başlıca Hastalık	Sıklık
A. equuli	Isırık-yarası enfeksiyonları	Nadir
A. hominis	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir
A. lignieresli	Isırık-yarası enfeksiyonları	Nadir
A. ureae	Fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyemi, Menenjit, pnömoni)	Nadir

Tablo 34–3. İnsan Hastalığı ile İlişkili *Aggregatibacter* Türleri

Tür	Başlıca Hastalık	Sıklık
A. actinomycetemcomitans	Peridontit endokardit ısırık-yarası enfeksiyonları	Yaygın
A. aphrophilus	Endokardit fırsatçı enfeksiyonlar	Yaygın değil

Klinik Olgu 34–3. Öldürücü *Pasteurella multocida* enfeksiyonu

Chang ve ark. (Scan J Infect Dis 39;167–192,2007) *P. multocida* ve nekrotizan fasciitis'li öldürücü bir olguyu tanımlamışlardır. 58 yaşındaki erkek hasta, kronik renal yetersizlik, gutlu artrit ve steroidlerle tedavi edilen Cushing sendrom geçmişi vardı. Hastaneye kabul edildiği zaman, sol eli eritamatöz, sıcak ve bütün yüzeyinde kırmızıdan mora kadar değişen maküllerle birlikte hassastı. 2 günlük bir periyot içerisinde bül gelişti ve hızlı olarak sol kol, sol baldır ve sağ ayağa yayıldı ve hasta şokun sistemik belirtilerini ve gastrointestinal kanama göstermeye başladı. Başvuru anında toplanan kan kültürlerinde *P. multocida* üremişti. Agresif antibiyotik ve cerrahi tedaviye rağmen, lezyonlar hızlı bir şekilde ilerledi ve hasta kaçınılmaz olarak öldü. Kabul anında yapılan dikkatli bir geçmiş araştırmasında, hastanın açık yaralarını köpeğinin yalamasına izin verdiği öğrenilmişti. Sanki bakterinin kaynağı köpek gibi gözükmekteydi ve steroid tedavisi organizmanın yarayı istila etmesine ve dokularda hızla yayılmasına izin vermişti.



Şekil 34–4. Pnömonili hastanın solunum sisteminde *Pasteurella multocida*.

Tablo 34–4. İnsan Hastalığı ile İlişkili *Pasteurella* Türleri

Tür	Başlıca Hastalık	Sıklık
P. multocida	Isırık-yarası enfeksiyonları pulmoner hastalık, bakteriyemi, menenjit	Yaygın
P. canis	Isırık-yarası enfeksiyonları	Yaygın değil
P. bettyae	Fırsatçı enfeksiyonlar (apseler, ısırık-yarası enfeksiyonları, ürogenital enfeksiyonlar, bakteriyemi)	Nadir
P. dagmatis	Isırık-yarası enfeksiyonları	Nadir
P. stomatis	Isırık-yarası enfeksiyonları	Nadir

karakteristik küf kokusuna sahip tereyağına benzer koloniler oluşturur. *P. multocida* çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlıdır, **Penisilin** ilk seçilecek antibiyotik olup, geniş spektrumlu sefalosporinler, makrolidler, tetrasiklinler veya fluorokinolonlar kabul edilebilir alternatiflerdir. Semi-sentetik penisilinler (örn, oksasilin), birinci kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler zayıf aktiviteye sahiptir.

Olgu Çalışması ve Sorular

78 yaşında bakım evinde kalan bir adam şiddetli baş ağrısı ve sertleşmiş bir ense ile uyanmıştır. Yüksek ateş ve menenjit belirtilerinden dolayı, bakım evinin personeli onu lokal bir acil servise götürmüşlerdir. BOS örnekleri cloudy. Analiz mm^3'de 400 beyaz kan hücresi (%95'i polimorfonüklear nötrofillerdi), 75 mg/dL protein konsantrasyonu, 20 mg/dL glikoz konsantrasyonu göstermiştir. BOS'un Gram boyasında ufak, gram negatif çomaklar görülmüştür ve BOS kültürlerinde *Haemophilus influenzae* üremiştir.

1. *H. influenzae* menenjitinin epidemiyolojisini tartışın ve *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* tarafından oluşturulan menenjitle karşılaştırın.
2. Olası olarak hastanın hastalığının nedeni olan *H. influenzae* kökeniyle, eskiden pediyatrik hastalıklara neden olan (aşılanma öncesi) kökenlerin biyolojisini karşılaştırın.
3. Bu organizmanın neden olduğu diğer hastalıklar nelerdir? Hangi diğer *Haemophilus* türleri hastalığa neden olurlar ve bu hastalıklar nelerdir?
4. *Haemophilus* organizmalarının izolasyonu için neden çukulatamsı agara ihtiyaç duyulmaktadır?
5. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* tarafından hangi hastalıklar meydana gelir? Bu organizmanın kaynağı nedir?
6. *Pasteurella multocida* tarafından hangi hastalıklar oluşturulur? Bu organizmanın kaynağı nedir?

Kaynakça

Chen HI, Hulten K, Clarridge JE: Taxonomic subgroups of *Pasteurella multocida* correlate with clinical presentation. J Clin Microbiol 40:3438-3441, 2002.

Dworkin M, Park L, Borchardt S: The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons >65 years old. Clin Infect Dis 44:810-816, 2007.

Holst E, et al: Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from infected humans. J Clin Microbiol 30:2984-2987, 1992.

Norskov-Lauritsen N, Kilian M: Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus,* and *Aggregatibacter segnis,* and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. Int J Syst Evol Microbiol 56:2135-2146, 2006.

Peltola H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13:302-317, 2000.

Talan D, et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. N Engl J Med 340:85-92, 1999.

Trees D, Morse S: Chancroid and *Haemophilus ducreyi*: An update. Clin Microbiol Rev 8:357-375, 1995.

Tristram S, Jacobs M, Appelbaum P: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev 20:368-389, 2007.

Tsang R, et al: Characterization of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Manitoba, Canada, 2000-2006: Invasive disease due to non-Type B strains. Clin Infect Dis 44:1611-1614, 2007.

35

Bordetella

Çeviren: Nilgün Kaşifoğlu

Bordetella oldukça **küçük** (0,2–0,5 x 1 µm), **kesin aerobik, gram negatif kokobasildir**. Bugüne dek sekiz türü tanımlanmış olup, dördü insanlarda hastalıktan sorumludur (Kutu 35.1): ***Bordetella pertussis*** (Kutu 35.2), boğmaca veya boğmaca öksürüğünden sorumlu etken; ***Bordetella parapertussis***, boğmacanın daha hafif formundan sorumlu; ***Bordetella bronchiseptica***, köpekler, domuzlar, laboratuvar hayvanlarında ve arasıra insanlarda solunum sistemi hastalığından sorumlu ve ***Bordetella holmesii***, sepsisin nadir bir nedeni.

Bordetella pertussis

Fizyoloji ve Yapı

Bordetella türleri üreme özellikleri, biyokimyasal tepkimeleri ve antijenik özellikleri temel alınarak birbirinden ayrılmaktadır. Fenotipik farklılıklara rağmen, genetik çalışmalar, insanlar için patojen olan dört türün yakın ilişkili veya aynı türler olduğunu, sadece virülans genlerinin ekspresyonunda farklılık bulunduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, türler tekrar sınıflandırılmamıştır ve ayrı türler olarak ele alınmalıdırlar.

Bordetella türleri basit nutrisyonel maddelere ihtiyaç duyarlar, fakat bazı türler sık kullanılan laboratuvar besiyerlerindeki **toksik maddelere ve metabolitlere yüksek düzeyde duyarlıdır**. Bu türler (özellikle *B. pertussis*) bu toksik maddeleri absorbe etmek için kömür, nişasta, kan veya albümin ilave edilmiş besiyerine ihtiyaç duyar. Daha müşkülpesent türler kültürde daha yavaş ürer. Organizma hareketsizdir ve amino asitleri okside eder, fakat karbonhidratları fermente etmez.

Patogenez ve Bağışıklık

B. pertussis ile enfeksiyon ve "boğmaca öksürüğü" gelişimi için organizmaya maruziyet, solunum yolları silialı epitel hücrelerine bakteriyel tutunma, bakterilerin proliferasyonu ve lokalize doku hasarı ve sistemik toksisite oluşumu gereklidir. Organizmanın silialı epitel hücrelerine tutunmasına protein adezyonları aracılık eder (Tablo 35–1). **Pertaktin** ve **filamentöz hemaglütinin**, silialı solunum hücrelerinin membranları üzerindeki sülfatlı glikoprotein integrinlerine bağlanmayı sağlayan Arg-Gly-Asp sekansı (RGD motifi) içerir. Bu adezinler ayrıca makrofajların yüzeyindeki bir glikoprotein reseptörü olan CR3'e bağlanır. Bu etkileşim oksidatif patlamayı başlatmaksızın bakterinin fagositozunu başlatır, bu da bakterinin hücre içi canlı kalmasında ve replikasyonunda önemlidir. Bu ayrıca *B. pertussis*'i hümoral antikorlardan korur. Benzer proteinler *B. parapertussis* ve *B. bronchiseptica*'da da bulunur. **Pertussis toksin**, bir toksik alt üniteden (S1) ve beş bağlayıcı alt üniteden (S2-S5; her bir toksin molekülünde iki S4 alt ünitesi vardır) oluşan klasik A-B toksindir. S2 alt ünitesi silialı solunum hücrelerinde bulunan bir glikolipid olan laktosilseramid'e bağlanır. S3 alt ünitesi fagositik hücrelerdeki reseptörlere bağlanır, hücre yüzeyinde CR3 artışına neden olur, bu da pertaktin ve filamentöz hemaglütinin aracılığıyla olan bağlanmayı ve ardından bakteriyel fagositozu kolaylaştırır. Bir başka adezin olan **fimbria**, *B. pertussis*'te tanımlanmıştır ve kültürü yapılmış memeli hücrelerine bağlanmaya aracılık ettiği gösterilmiştir. Fimbrianın silialı hücrelere in vivo koşullarda bağlanmadaki rolü bilinmemektedir; bununla birlikte fimbria ve diğer *B. pertussis* adezinleri in vivo hümoral bağışıklığı uyarır ve aselüler aşılara dahil edilmiştir.

B. pertussis hastalığın lokalize ve sistemik bulgularına aracılık eden pek çok toksin üretir. **Pertussis toksin**in S1 kısmı membran yüzey G proteinleri (guanin nükleotid bağlayıcı düzenleyici proteinler) için adenozin difosfat (ADP)-ribozilleyici aktivitesine sahiptir. Bu proteinler adenilat siklaz aktivitesini düzenler. Pertussis toksin, adenilat siklaz aktivitesini kontrol eden inhibitör protein olan $G_{i\alpha}$'yı inaktive eder. Enzimin kontrolsüz ekspresyonu siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerinde artışa ve ardından respiratuvar sekresyonların ve boğmacanın paroksismal evresinin özelliği olan mukus üretiminin artışına neden olur.

Kutu 35–1. İnsan Hastalıkları ile İlişkili *Bordetella* Türleri

Organizma	Tarihsel Köken
Bordetella	Boğmacadan sorumlu olan organizmayı ilk izole eden Jules *Bordet*'ten adını almıştır
B. pertussis	*per*, çok veya "şiddetli"; *tussis*, "öksürük" (şiddetli öksürük)
B. parapertussis	*para*, "benzeyen" (boğmacaya benzeyen)
B. bronchiseptica	*bronchus*, trakea; *septicus*, septik (enfekte bronş)
B. holmesii	Mikrobiyolog Barry *Holmes*'ten adını almıştır

Adenilat siklaz/hemolizin, intraselüler kalmodülin tarafından hedef memeli hücresinde aktive olan iki fonksiyonlu bir toksindir ve ökaryotik hücrelerde endojen adenozin trifosfatın (ATP) cAMP'ye dönüşümünü katalize eder (pertussis toksinin yaptığı gibi). Adenilat siklaz toksini ayrıca lökosit kemotaksisini, fagositozu ve öldürmeyi inhibe eder. Bu toksin, hastalığın erken evreleri boyunca bakterinin başlangıçtaki korunmasında önemli olabilir.

Dermonekrotik toksin düşük dozlarda, farelerde periferal kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olan bir ısı-labil toksindir. Bu da lokalize iskemi, lökositlerin ekstravasküler boşluğa geçişi ve hemorajiye neden olur. Yüksek dozlarda bu toksin farelerde ölümcül reaksiyonlara neden olur. Toksin muhtemelen insanlardaki enfeksiyonlarda lokalize doku hasarından sorumludur, ancak bu teoriyi doğrulamak için ileri araştırmalar gereklidir.

Trakeal sitotoksin, silialı epitelial hücrelere özgü afinitesi olan düşük moleküler ağırlıklı hücre duvar peptidoglikan monomeridir. Düşük konsantrasyonlarda siliostaza (silia hareketinin inhibisyonuna) neden olur ve enfeksiyonda daha geç üretilen daha yüksek konsantrasyonlarda, silialı hücrelerin itilip aradan çıkmasına neden olur. Trakeal sitotoksin özgül olarak deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini bozar, böylece hasarlı hücrelerin rejenerasyonunu bozar. Bu durum respiratuvar ağacın normal temizleme mekanizmalarını engeller ve boğmaca ile ilişkili karakteristik öksürüğe yol açar. Toksin ayrıca ateşe neden olan interlökin-1 (IL-1) sitokininin salınımına da yol açar.

B. pertussis, biri lipid A ile diğeri lipid X ile olmak üzere iki farklı **lipopolisakkarit** üretir. Her iki lipopolisakkarit molekülü komplemanı alternatif yoldan aktive eder ve sitokin salınımını uyarır. Hastalık sürecindeki rolleri bilinmemektedir.

Epidemiyoloji

B. pertussis sadece **insanlarda hastalık** etkenidir ve başka hayvansal veya çevresel rezervuarı tanınmamıştır. Boğmacanın insidansı, boğmaca ilişkili morbidite ve mortalite ile birlikte,

Kutu 35–2. Özet: *Bordetella pertussis*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Çok küçük, gram negatif kokobasil
Nonfermentatif fakat enerji kaynağı olarak aminoasitleri okside edebilir
Zorunlu aerob
Üremesi için kömür, nişasta, kan veya albümin ilaveli besiyerinde uzun inkübasyon gerekir
Ökaryotik hücrelere tutunma ve lokalize doku yıkımdan sorumlu pek çok virülans faktörü (Tablo 35-1'e bakınız)
Boğmaca üç evreden karakterizedir: kataral, paroksismal ve konvalesan
Aşısız bireylerde daha ciddi hastalık

Epidemiyoloji

Rezervuar konak insan
Dünya genelinde dağılım
1 yaştan küçük çocuklar enfeksiyon için en yüksek risk altındadır, fakat hastalık şimdilerde daha büyük çocuklarda ve erişkinde en sıktır
Aşısız bireyler hastalık için en büyük risk altındadır
Hastalık enfeksiyöz aerosoller yoluyla kişiden kişiye yayılır

Tanı

Mikroskopi duyarlı değildir ve özgül değildir
Kültür özgüldür fakat duyarlı değildir
Nükleik asit amplifikasyon testleri en duyarlı ve özgül testlerdir
Doğrulama testi olarak IgG veya IgA saptanması kullanılabilir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Organizmaları eradike etmede ve enfeksiyöz evrenin süresini kısaltmada makrolidlerle (örneğin eritromisin, azitromisin, klaritromisin) tedavi etkindir
Profilaksi için eritromisin kullanılmaktadır, fakat etkinliği bilinmemektedir
İnaktive pertussis toksin, filamentöz hemaglütinin ve pertaktin içeren aşılar yüksek düzeyde etkindir
Pediatrik aşı beş dozda uygulanır (2., 4., 6. aylarda, ve 15-18. aylarda, ve 4-6 yaşlar arasında); erişkin aşısı 11-12. yaşlarda ve tekrar 19 ve 65 yaşları arasında uygulanır

1949'da aşının kullanıma girmesinden sonra oldukça azalmış olmasına rağmen, hastalık, özellikle aşısız çocuklarda, her yıl tahmini 20-40 milyon enfeksiyon ve 200000-400000 ölüm ile birlikte dünya çapında hala endemiktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen hastalık insidansı **son yıllarda dramatik olarak artmış**, 2005'te 25000'i aşkın vaka rapor edilmiştir (Şekil 35–1); bununla birlikte bu hastalığın gerçek insidansından daha düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 3 milyondan fazla yeni boğmaca vakası ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Eskiden, boğmaca bir çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülüyorken, şimdilerde enfeksiyonların büyük çoğunluğu adolesanlarda ve erişkinlerde saptanmaktadır (Şekil 35–2). Hastalığın son yıllardaki artışı ve daha ileri yaştaki popülasyona kayması ile ilgili tatmin edici bir açıklama yoktur. Bununla birlikte, büyük çocuklar ve erişkinlerdeki daha hafif hastalık şekillerinin tanınması ve gelişmiş tanı testleri, bildirilen hastalık artışına kesinlikle katkıda bulunmuştur.

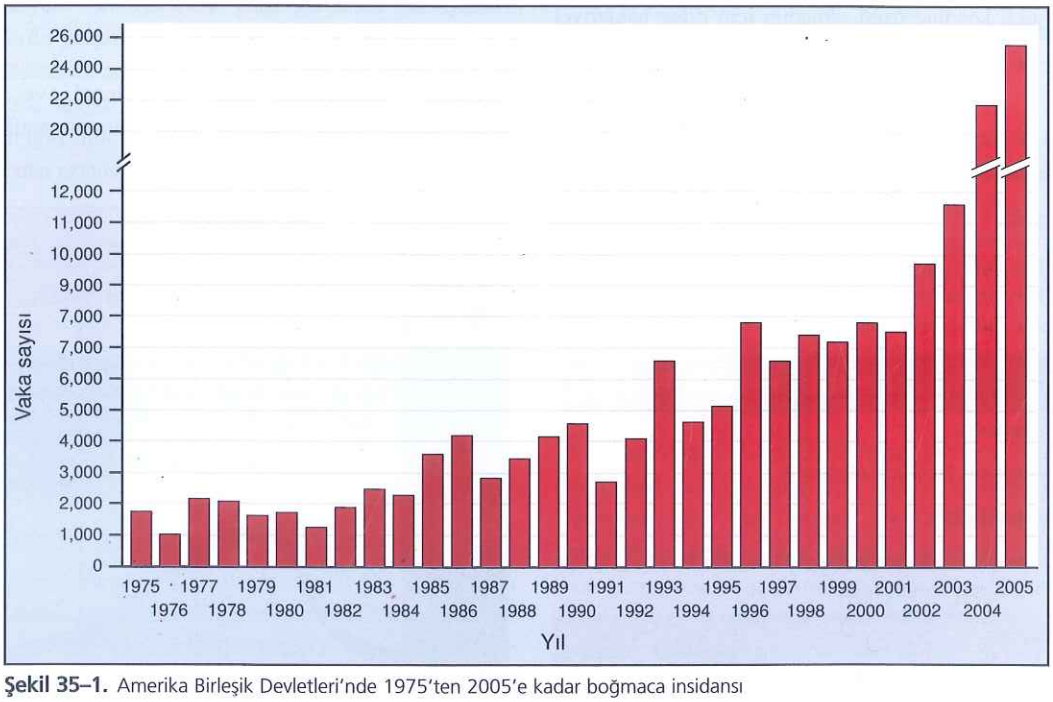
Tablo 35–1. *Bordetella pertussis* ile İlişkili Virülans Faktörleri

Virülans Faktörü	Biyolojik Etki
Adezinler	
Filamentöz hemaglütinin	Trakeadaki silialı hücre membranlarındaki sülfatlı glikoproteinlere bağlanmak için gerekli; yüksek derecede immünojenik
Pertaktin	Filamentöz hemaglütinin gibi
Pertussis toksin	S2 subünitesi silialı solunum hücrelerinin yüzeyindeki glikolipide bağlanır; S3 subünitesi fagositik hücre yüzeyindeki gangliozidè bağlanır
Fimbria	Memeli hücrelerine bağlanır; hastalıktaki rolü bilinmiyor fakat hümoral immüniteyi uyarır
Toksinler	
Pertussis toksin	S1 subünitesi adenilat siklaz aktivitesini kontrol eden membran yüzey proteini olan $G_{i\alpha}$'yı inaktive eder; kontrolsüz ekspresyonu artmış cAMP düzeylerine yol açar; toksin fagositik öldürmeyi ve monosit göçünü inhibe eder
Adenilat siklaz/hemolizin toksin	Artmış intraselüler adenilat siklaz düzeyleri; fagositik öldürmeyi ve monosit göçünü inhibe eder
Dermonekrotik toksin	Deneysel hayvan modellerinde doza bağlı cilt lezyonlarına veya fatal reaksiyonlara neden olur; hastalıktaki rolü bilinmiyor
Trakeal sitotoksin	Silialı solunum hücrelerini öldüren ve interlökin-1 salınımını uyaran (ateş) peptidoglikan fragman
Lipopolisakkarit	Lipid A veya lipid X'ten birisiyle iki farklı lipopolisakkarit molekülü; komplemanı alternatif yoldan aktive eder ve sitokin salınımını uyarır; hastalıktaki rolü bilinmiyor

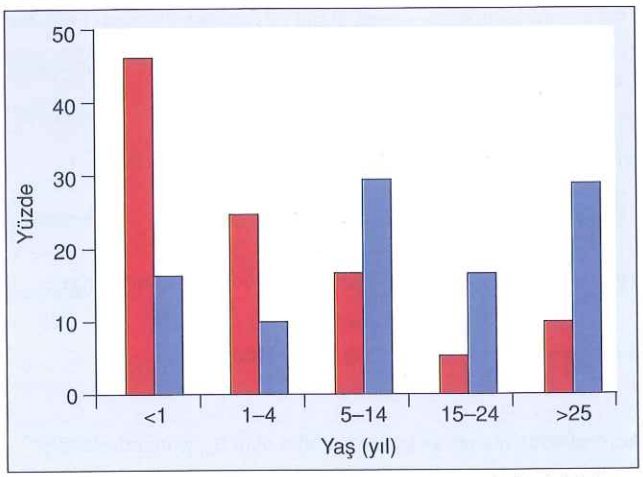
cAMP, siklik adenozin monofosfat.

Klinik Hastalıklar (Kutu 35-3; Klinik Olgu 35-1)

Enfeksiyon, enfeksiyöz aerosol inhale edildiğinde ve bakteri silialı epitelial hücrelere tutunup çoğaldığında başlar. 7 ila 10 günlük inkübasyon süresi sonrası, üç evreden oluşan klasik boğmaca tablosu ortaya çıkar (Şekil 35-3). İlk evre olan **kataral evre** seröz burun akıntısı, aksırma, kırgınlık, iştahsızlık ve düşük derece ateş bulguları olan soğuk algınlığına benzer. En çok sayıda bakteri bu evrede üretildiği için ve hastalığın sebebi henüz tanınmadığı için kataral evredeki hastalardan, temaslı kişilere bulaştırma riski en yüksektir. 1-2 hafta sonra, **paroksismal evre** başlar. Bu evre



Şekil 35–1. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1975'ten 2005'e kadar boğmaca insidansı



Şekil 35–2. 1988 (kırmızı sütunlar) ve 2005 (mavi sütunlar)'te bildirilen boğmaca enfeksiyonlarında yaş dağılımı

Klinik Olgu 35–1. Sağlık Çalışanlarında Boğmaca Salgını

Pascual ve ark. (Infect Control Hosp Epidemiol 27:546-552, 2006) hastane çalışanları arasında bir boğmaca salgınını bildirmiştir. Anestezi hemşiresi olan indeks vakada, akut başlangıçlı öksürük, kusmanın izlediği krizler ve bilinç kaybına neden olan apnö atakları olmuştur. Cerrahi servis personeli ve maruz kalan hastalar ve aile üyeleri kültür ve PCR testleri ile taranmış, solunum sitemi bulguları olan hastalardan seroloji elde edilmiştir. On iki (%23) sağlık çalışanında ve 146 hastadan 0'ında klinik boğmaca mevcuttu. Hastalarda hastalığın yokluğu maske kullanımı, öksürük davranış kuralları ve sınırlı yüz yüze temasa dayandırılmıştır. Bu salgın, erişkinlerin enfeksiyona duyarlılığını ve *B. pertussis*'in yüksek enfeksiyöz özelliğini vurgular.

boyunca, silialı epitel hücreleri solunum yollarından atılır ve mukusun temizlenmesi bozulur. Bu evre **klasik boğmaca öksürüğü nöbetleri** ile karakterizedir (örneğin tekrarlayan öksürük nöbetini takiben inspiratuvar iç çekme). Solunum sisteminde mukus üretimi yaygındır ve kısmen havayolu daralmalarının nedenidir. Nöbetler sıklıkla kusma ve bitkinlik ile sonlanır. Bu evrede ayrıca belirgin lenfositoz da göze çarpar. Etkilenen hastalar, hastalığın şiddetli dönemi boyunca günde 40-50 nöbet geçirebilir. 2-4 hafta sonra, hastalık **konvalesan evre**ye girer, bu dönemde nöbetlerin sayısı ve şiddeti azalır, fakat sekonder komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Şimdilerde bilinmektedir ki, kısmi bağışıklığı olan hastalarda boğmacanın bu klasik şekli görülmeyebilir. Böyle hastalar iç çekme veya kusma olmaksızın kronik persistan öksürük öyküsüne sahip olabilirler. Hastalığın bu şekli kendine özgü olmadığı için diğer bakteriyel solunum patojenleri (örneğin *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) yanı sıra *Bordetella* için de uygun tanı testleri uygulanmalıdır.

Kutu 35-3. *Bordetella* Türleri: Klinik Özetler

Bordetella pertussis

7-10 günlük inkübasyon periyodu sonrası **kataral evre** (soğuk algınlığına benzer), ardından **paroksismal evre**ye ilerler (inspiratuvar iç çekmelerin izlediği tekrarlı öksürükler), ardından **konvalesan evre** (krizler ve ikincil komplikasyonlar azalır)

Bordetella parapertussis

Boğmacanın daha hafif formunu oluşturur

Bordetella bronchiseptica

Esas olarak hayvanların solunum yolları hastalığıdır fakat insanlarda bronkopnömoniye neden olabilir

Bordetella holmesii

Sepsisin nadir bir nedeni

Laboratuvar Tanı

Örnek Alımı ve Transportu

B. pertussis organizmaları kuruluğa aşırı derecede duyarlıdır ve örnek alımı ve laboratuvara nakli esnasında dikkat edilmezse yaşamazlar. Optimal tanı örneği nazofarengeal aspirattır. Kalsiyum aljinat veya Dakron fiber eküvyonlar kullanılmalıdır. Çünkü pamuk eküvyonlar *B. pertussis* için toksik olan yağ asitleri içerir. Orofarengeal eküvyonlar kullanılmamalıdır, çünkü bu şekilde yeterli sayıda silialı epitel hücresi toplanamaz. Örnek hasta başında taze hazırlanmış izolasyon besiyerine (örneğin Regan-Lowe agar) inoküle edilmelidir. Eğer bu mümkün değilse, örnek uygun transport besiyerine (örneğin Regan-Lowe transport besiyeri) konmalı ve hemen laboratuvara gönderilmelidir.

Mikroskopi

Örnekleri incelemek için monoklonal veya poliklonal antikorlardan birini kullanan direk floresan antikor prosedürü

	İnkübasyon	Kataral	Paroksismal	Konvalesan
Süre	7-10 gün	1-2 hafta	2-4 hafta	3-4 hafta (veya daha uzun)
Semptomlar	Yok	Burun akıntısı, kırgınlık, ateş, hapşırma, iştahsızlık	İç çekmelerle birlikte tekrarlayan öksürük, kusma, lökositoz	Öksürük krizleri azalır, ikincil komplikasyonların (pnömoni, nöbetler, ensefalopati) gelişimi
Bakteriyel kültür				

Şekil 35–3. *Bordetella pertussis* hastalığının klinik sunumu

kullanılabilir. Bu yöntemde, aspirasyon yoluyla alınan örnek bir lam üzerine yayılır, havada kurutulur ve ısıyla tespit edilir, ardından floresan işaretli *B. pertussis* antikorları ile boyanır. *B. parapertussis*'in neden olduğu boğmacanın daha hafif formlarını saptamak için *B. parapertussis* antikorları da kullanılmalıdır. Boğmacası olan hastaların yaklaşık yarısında direk floresan antikor test sonuçları pozitiftir, fakat diğer bakterilerle çapraz reaksiyonun sonucu olarak yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu testin duyarlılık ve özgüllük problemleri nedeniyle, PCR ve/veya kültür de beraberinde uygulanmalıdır.

Nükleik-Asit Temelli Testler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit amplifikasyon yöntemleri boğmaca için en duyarlı mevcut tanı testidir. Laboratuvar testi uygulayan pek çok laboratuvarda bu yöntemler mikroskopi ve kültürün yerini almıştır. Şu an için FDA onayı almış ticari test yoktur, bu nedenle pek çok laboratuvar çeşitli genleri hedef alan kendi moleküler testlerini geliştirmişlerdir. Bu nedenle, testlerin performans özellikleri (örneğin duyarlılık, özgüllük) tam olarak tanımlanmamıştır fakat mikroskopi ve kültürden üstün görünmektedir.

Kültür

Şu anda, kültür genellikle nükleik asit temelli çalışmaları uygulayamayan laboratuvarlar tarafından kullanılır ya da bunlarla birlikte uygulanır. Kültürün duyarlılığı hasta faktörleri (örneğin hastalığın evresi, antibiyotik kullanımı gibi), örneğin kalitesi, transport koşulları ve kültür yöntemlerinden etkilenir. **Bordet-Gengou** besiyerinin geleneksel kullanımının yerini gliserol, peptonlar ve at kanı eklenmiş **Regan-Lowe charcoal besiyeri** almıştır. Besiyeri 35°C'de nemli ortamda inkübe edilmelidir. **Uzun inkübasyon** (örneğin 7-12 gün) gereklidir. Besiyerinin kalitesi kültürün başarısını dramatik olarak etkilediği için, *Bordetella* kültürünün seyrek olarak yapıldığı laboratuvarlar, bu örnekleri işleme almak için Halk Sağlığı bölümü ile işbirliği yapmalıdır. En iyi kültür koşullarının kullanımına rağmen, enfekte hastaların yarıdan azında pozitif kültür sonuçları alınır.

Tanımlama

B. pertussis organizmaları seçici besiyerindeki karakteristik mikroskobik ve koloni morfolojileri ve özgül antiserumla (aglütinasyon reaksiyonu veya direk floresan antikor testinde kullanılan reagenler ile) reaksiyon vermeleri yoluyla tanımlanırlar. *Bordetella* türlerini ayırt etmek için fenotipik reaksiyonlar (örneğin biyokimyasal testler) kullanılabilir.

Antikor Saptama

Serolojik testlerin sonuçlarını yorumlamak zordur, çünkü bu testlerin değerlendirildiği mikroskopi ve kültür teknikleri göreceli olarak duyarlı olmayan standartlardır. Pertussis toksin, filamentöz hemaglütinin, pertaktin ve fimbria'ya karşı IgA, IgM ve IgG antikorlarını saptamak üzere enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testleri geliştirilmiştir. Pertussis toksine karşı oluşan antikorlar *B. pertussis*'e özgüldür. Bununla birlikte, diğer antijenlere karşı antikorlar, diğer *Bordetella* türleri ve diğer bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda ortaya çıkabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Boğmaca tedavisi öncelikle hastalığın paroksismal ve konvalesan evreleri boyunca hemşire gözetimi ile birlikte **destekleyici tedavidir**. Antibiyotikler klinik gidişi düzeltebilir, fakat iyileşme öncelikle silialı epitel hücreleri katmanının rejenerasyon hızına ve derecesine bağlıdır. **Makrolidler** (örneğin eritromisin, azitromisin, klaritromisin) organizmanın eradike edilmesinde etkilidir ve enfektivite süresini azaltabilir. Bununla birlikte bu etki sınırlı değere sahiptir çünkü bulaştırıcılığın pik yaptığı dönemde hastalık genellikle tanınamaz. Eritromisine dirençli suşlar bildirilmiştir fakat yaygın değildir. Makrolidleri kullanamayan hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol veya florokinolonlar kullanılabilir. Boğmaca immunglobulinlerinin kullanımı çocuklarda hastalığın şiddetini azaltabilir, fakat klinik çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde boğmaca için tam hücreli inaktive aşılar kabul edilemez düzeyde komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuş, bunun yerini aselüler aşılar almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde şu anda tetanoz ve difteri aşıları ile kombinasyon şeklinde uygulanan iki **aselüler aşı** (biri çocuklar, diğeri erişkinler için) onaylanmıştır. Her iki aşı da inaktive edilmiş pertussis toksin, filamentöz hemaglütinin ve pertakin içerir. Pediatrik aşı çocuklara 2., 4., 6. aylarda ve 15-18. aylarda uygulanır, beşinci doz 4-6 yaşlar arasında yapılır. Erişkin aşılamada şu anki öneriler 11 veya 12 yaşlarında ve tekrar 19 ve 65 yaşları arasında uygulamaktır. Boğmaca antijenlerine karşı hümoral ve hücresel bağışıklığı ölçen çalışmalar, aşı uygulanan adolesanların %90'ından fazlasında aşıdan sonra 5 yıldan fazla süre geçtikten sonra saptanabilir düzeyde bağışıklık olduğunu göstermişlerdir.

Duyarlı toplumda boğmaca yüksek düzeyde bulaşıcı olduğu için ve semptomatik hastanın aile üyelerinde tanınmamış enfeksiyonlar bir toplumda hastalığın devamına neden olabileceği için, seçilmiş olgularda profilaksi amacıyla eritromisin kullanılmaktadır.

Diğer Bordetella Türleri

B. parapertussis Amerika Birleşik Devletleri'nde ortaya çıkan hafif boğmaca vakalarının %10-20'sinden sorumludur. *B. bronchiseptica* esas olarak hayvanlarda solunum sistemi hastalığına neden olur, fakat insanlarda solunum sistemi kolonizasyonu ve bronkopulmoner hastalıkla ilişkilidir. Atlanta'daki Hastalık Kontrol Merkezleri'ndeki (Centers for Disease Control) araştırmacılar *B. holmesii*'nin esas olarak septisemi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Olgu Çalışması ve Sorular

5 yaşındaki kız çocuğu ciddi, inatçı öksürük nedeniyle bölgesel halk sağlığı kliniğine getirilmiştir. Önceki 10 gün boyunca, gittikçe kötüleşen soğuk algınlığı mevcutmuş. Bir gün önce öksürük başlamış ve çok şiddetliymiş, sıklıkla kusma görülüyormuş. Çocuk öksürük nöbetleri nedeniyle bitkin görünüyordu. Tam kan hücre sayımında lenfosit hakimiyetinin olduğu belirgin lökositoz saptandı. Muayene eden hekim çocuğun boğmaca olmasından şüphelendi.

1. Hekimin klinik tanısını doğrulamak için hangi laboratuvar testleri uygulanabilir? Hangi örnek alınmalıdır ve laboratuvara nasıl gönderilmelidir?
2. *B. pertussis*'in ürettiği virülans faktörleri nelerdir ve biyolojik etkileri nelerdir? Bu hastalığın doğal seyri ve prognozu nedir? Nasıl önlenebilir?

Kaynakça

Carbonetti N, et al: Pertussis toxin plays an early role in respiratory tract colonization by *Bordetella pertussis*. Infect Immun 71:6358-6366, 2003.

Cassiday P, et al: Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999. J Infect Dis 182:1402-1408, 2000.

Cherry J: Immunity to pertussis. Clin Infect Dis 44:1278-1279, 2007.

Cherry J, Robbins J: Pertussis in adults: Epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination. Clin Infect Dis 28(Suppl 2), 1999.

Edelman K, et al: Immunity to pertussis 5 years after booster immunization during adolescence. Clin Infect Dis 44:1271-1277, 2007.

Kirimanjeswara G, Mann P, Harvill E: Role of antibodies in immunity to *Bordetella infections*. Infect Immun 71:1719-1724, 2003.

Mattoo S, Cherry J: Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 18:326-382, 2005.

Preziosi M, Halloran M: Effects of pertussis vaccination on disease: Vaccine efficacy in reducing clinical severity. Clin Infect Dis 37:772-779, 2003.

Tilley P, et al: Detection of *Bordetella pertussis* in a clinical laboratory by culture, polymerase chain reaction, and direct fluorescent antibody staining: Accuracy and cost. Diagn Microbiol Infect Dis 37: 17-23, 2000.

Ward J, et al: *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT). Clin Infect Dis 43:151-157, 2006.

Weyant R, et al: *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. J Clin Microbiol 33:1-7, 1995.

36

Francisella ve *Brucella*

Çeviren: Mehmet Ali Özinel

Francisella ve *Brucella* insanda rastlantısal olarak enfeksiyon etkeni olabilen **zoonotik patojenlerdir** (Kutu 36-1). Bu mikroorganizmalar aynı zamanda potansiyel biyoterörizm ajanı olarak bilinir. Bazı ortak özelliklere sahip oldukları halde (**küçük kokobasil** morfolojisi, geç ve güç üreme, insanda mutlak patojen olma) taksonomik olarak birbirleri ile ilişkileri yoktur. Bakterilerin filogenetik diziliminde α-proteobakteriler ve γ-proteobakteriler iki ayrı dalı oluşturur. ***Brucella*** α-proteobakteriler grubunun (*Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Bartonella* ve diğer bazı cinsler ile birlikte), ***Francisella*** ise γ-proteobakteriler grubunun (*Legionella*, *Pasteurella* ve *Pseudomonas* gibi birçok cins ile birlikte) üyeleridir.

Francisella tularensis (Kutu 36-2)

Francisella cinsi içinde iki tür yer alır, *Francisella tularensis* ve *Francisella philomiragia*. *F. tularensis* insan ve hayvanlarda **tularemi (glandüler ateş, tavşan ateşi, kene ateşi** ve **geyik sineği ateşi** olarak da adlandırılır) etkenidir. *F. tularensis* biyokimyasal özelliklerine göre dört alt türe ayrılır. İnsan enfeksiyonlarında önemli olanlar ***tularensis* (tip A) ve *holarctica* (tip B) alt türleridir**. *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* ve subsp. *novicida* ise insan enfeksiyonlarında ender olarak rastlanan alt türlerdir. *F. philomiragia* da ender rastlanan tuzlu su kaynaklı bir fırsatçı patojendir. İmmün yetmezlikli kişilerde hastalık yapma (kronik granülomatöz hastalık, myeloproliferatif hastalıklar gibi) eğilimindedir. Ender olarak karşılaşılan bir patojen olması nedeniyle bu bakteriye bu bölümde yer verilmeyecek, sadece *F. tularensis* ele alınacaktır.

Fizyoloji ve Yapısal Özellikleri

F. tularensis **oldukça küçük** (0.2x0.2-0.7 μm), soluk boyanan, gram olumsuz kokobasil görünümündedir (Şekil 36-1). Hareketsiz, lipid yapıda ince bir kapsülü olan ve üreme ortamında özel besin maddelerine gereksinim gösteren (birçok köken **sisteinli ortamda** üreyebilir) bir bakteridir. **Zorunlu aerobtur**; kültürlerde üremenin belirlenebilmesi için en az üç gün bekletilmelidir.

Patogenez ve Bağışıklık

F. tularensis **hücre içi patojenidir**, retiküloendotelial sistemde makrofajlar içinde fagozom-lizozom füzyonunu önleyerek uzun süre canlı kalabilir. Patojen kökenlerde antifagositik özellikte, **polisakkaritten zengin bir kapsül** bulunur; kapsülün kaybolması bakterinin virülansında azalmaya neden olur. Kapsül hastalığın bakteremi fazında bakteriyi fagositozdan ve kompleman etkisinden korur. Birçok gram negatif bakteride olduğu gibi bu bakterinin de endotoksini vardır, ancak diğer gram negatif basiller (örn. *Escherichia coli*) ile karşılaştırıldığında endotoksin aktivitesi çok daha azdır.

Enfeksiyonun erken döneminde γ-interferon ve tümör nekroz faktörü (TNF) salınımına dayanan doğal bağışık yanıt, makrofajlar içerisinde bakteri replikasyonunun kontrolünü sağlar. Hastalığın geç döneminde ise fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesi için T-lenfosit aracılı özgül bağışık gereklidir. İntraselüler patojen olan bu bakterinin eradikasyonunda B-lenfosit temelli bağışıklığın önemli bir rolü yoktur.

Epidemiyoloji

F. tularensis subsp. *tularensis* (tip A) Kuzey Amerika'ya sınırlıdır, subsp. *holarctica* (tip B) ise Kuzey Yarıküre'de endemiktir. **Tip A** kökenleri de Kayalık Dağlar ve Sierra Nevada Dağları arasında kalan kurak bölgede yaygın olan **tip A-batı** ve ABD'nin orta güneydoğu bölgesinde Arkansas, Missouri ve Oklahoma eyaletleri ile Atlantik sahilinde bulunan **tip A-doğu** alt tiplerine ayrılır. **Tip B** kökenleri Mississipi'nin üst bölgeleri ve çok yağış alan Kuzey-Batı Pasifik sahili gibi sulak bölgelerde kümelenmiştir. Etken oldukları hastalıkların epidemiyolojik özellikleri ve klinik

Kutu 36–1. Önemli *Brucella* ve *Francisella* Türleri

Mikroorganizma	Tarihsel Kökeni
Brucella	Dalgalı ateşin etkeni olarak ilk kez tanımlayan David Bruce
B. abortus	*abortus*, doğum veya düşük (bakteri enfekte hayvanlarda düşükten sorumludur)
B. melitensis	*melitensis*, Malta (*Melita*) adasına ait (ilk salgın Bruce tarafından burada tanımlanmıştır)
B. suis	*suis*, domuz
B. canis	*canis*, köpek
Francisella	Tularemiyi ilk kez tanımlayan Amerika'lı mikrobiyolog Edward Francis
F. tularensis subsp. *tularensis* (tip A)	*tularensis*, Kaliforniya eyaletinin *Tulare* bölgesine ait olan (hastalık ilk kez burada tanımlanmıştır)
F. tularensis subsp. *holarctica* (tip B)	holos, "bütün" arctos, "kuzey" (hastalığın kuzey bölgelerde yaygın olmasına atfen)
F. tularensis subsp. *mediasiatica*	media, "orta" asiatica, "asyalı" (hastalığın Asya kıtasının orta kısmında yaygın olmasına atfen)
F. tularensis subsp. *novicida*	nova, "yeni" cida, "kesmek" (yeni tanımlanmış ölümcül hastalık etkeni)
F. philomiragia	philos, "düşkün" miragia, "serap" (bakterinin su ile ilişkisine atfen)

belirtileri birbirinden belirgin olarak farklı olduğu için kökenlerdeki bu dağılım önemlidir. Tip A-batı, tip A-doğu ve tip B kökenlerinin coğrafi dağılımını bakterinin doğal konakları ve vektörleri belirlemektedir. İki yüzden fazla memeli türü, kuşlar ve kan emen artropodlar *F. tularensis* ile doğal olarak enfektedir. Genellikle yaban tavşanı ve ada tavşanıyla temas ile tip A enfeksiyonları arasında, bunların dışındaki **kemirgenler** ve kedilerle temas ile tip B enfeksiyonları arasında bir ilişki vardır. **Artropod** [sert kınlı keneler (*Ixodes*, *Dermacentor*, *Ambylloma* türleri), geyik sinekleri] kaynaklı tip A enfeksiyonları, tip B enfeksiyonlarından daha sık görülür. Avcı kulüplerinin 1920-1930'larda enfekte av hayvanlarını doğu sahiline getirmesi ile tip A-doğu enfeksiyonları, orta güney doğu eyaletlerinden Atlantik sahiline taşınmıştır. Tip A-doğu enfeksiyonları, tip A-batı kökenleri ile oluşan enfeksiyonlara kıyasla daha ağır seyirlidir ve mortalitesi yüksektir. Tip B kökenleri ile oluşan enfeksiyonların ağırlığı orta düzeydedir.

Kutu 36–2. Özet: *Francisella tularensis*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Oldukça küçük, gram olumsuz kokobasiller (0,2 x 0,2 - 0,7 mm)
Mutlak aerob; nonfermentatif
Üreme için özel kültür ortamlarına ve uzun inkübasyon süresine gereksinim gösterir
Antifagositik özellikte kapsül
Fagositler içinde ve serumda sidal etkiden kaçarak yaşayabilen hücre içi patojen
Klinik belirtiler ve prognoz bulaşma yoluna bağlı: ülseroglandüler, glandüler, tifoid, orofaringeal, gastrointestinal, pnömonik (bkz. Kutu 36-3)

Epidemiyoloji

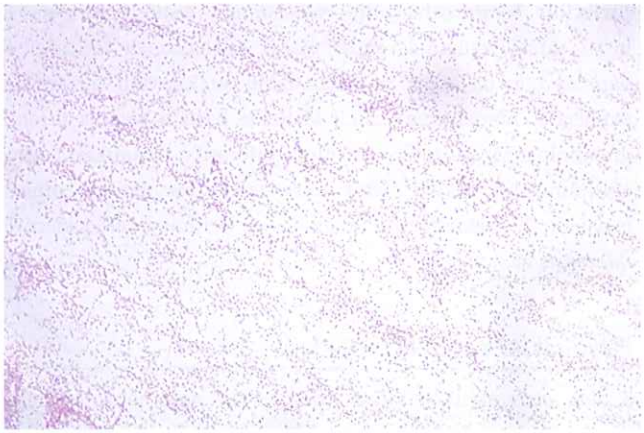
Rezervuarlar; vahşi memeliler, evcil hayvanlar, kuşlar, balıklar, kan emen artropodlardır; insan enfeksiyonları en sıklıkla tavşan, kedi, sert kınlı keneler ve ısıran sinekler ile ilişkilidir; insan tesadüfi konaktır
Dünya genelinde yaygın; Amerika Birleşik Devletleri'nde Oklahoma, Missuri ve Arkansas'da en sık
Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 100 olgu görülür, gerçek olgu sayısı daha yüksek olabilir
Artropodlar aracılığla deriden ve inhalasyon yoluyla bulaşmada enfektif doz düşüktür; sindirim yoluyla bulaşmada daha fazla sayıda bakteri alınması gereklidir

Tanı

Mikroskobik inceleme yararsızdır
Sistein katkılı besiyerinde (çukulatamsı agar, BCYE agar vb.) yapılan kültürler yeterli süre enkübe edildiğinde duyarlı ve özgüldür
Serolojik testler klinik tanıyı doğrulamaya yardımcıdır; dört kat titre artışı yada tek örnekte >1:160 seropozitiflik; yüksek antikor düzeyleri uzun süre kalıcı olabilir; *Brucella* ile çapraz reaksiyon görülebilir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Gentamisin tercih edilen antibiyotiktir; florokinolonlar (örn. siprofloksasin) ve doksisiklinin etkinliği iyidir; penisilinler ve bazı sefalosporinler etkisizdir
Biriktirici ve taşıyıcılarla teması önlemekle hastalıktan korunulabilir, uygun giysi ve eldiven koruyucudur
Canlı atenüe aşı vardır ancak insan enfeksiyonlarında ender olarak kullanılır



Şekil 36–1. Kültürden Gram boyalı *Francisella tularensis* preparatı; çok küçük ince kum görünümünde kokobasiller.

Hastalığın bildirilen insidansı düşük düzeydedir. ABD'de 2006 yılında yaklaşık 100 olgu bildirilmiştir. Buna karşılık hastalığın ayırıcı tanıda dikkate alınmaması ve laboratuvar testleri ile tanıyı doğrulamadaki güçlükler nedeniyle gerçek olgu sayısının daha yüksek olması olasıdır. Olguların büyük çoğunluğu enfekte keneler ile karşılaşma riskinin yüksek olduğu yaz aylarında ve avcıların enfekte tavşanlar ile temas riskinin yüksek olduğu kış aylarında görülür. Kene popülasyonunun çoğalmasına yardım eden, ılık geçen kış mevsimini takip eden yağışlı yaz dönemlerinde hastalık insidansı belirgin oranda artmaktadır. Avcılarda, laboratuvar çalışanlarında ve kene ve diğer kan emicilerle karşılaşan kişilerde enfeksiyon riski yüksektir. Bakterinin endemik olduğu bölgelerde, avcının avlamasına ve av köpeğinin yakalamasına fırsat verecek şekilde yavaş hareket eden tavşanın enfekte olma olasılığının daha yüksek olacağı söylenebilir.

Klinik Belirtiler (Kutu 36-3: Olgu 36-1)

F. tularensis enfeksiyonu klinik belirtiler bazında farklı şekillerde ortaya çıkabilir: **ülseroglandüller** (deri ülserleri ve bölgesel lenf bezleri), **okületandüler** (göz ve servikal lenf bezleri), **glandüler** (lokal lezyon olmaksızın primer lenf bezleri), **tifoid** (sistemik sepsis bulguları) **pnömonik** (pulmoner semptomlar), bakterinin gıdalarla alınması sonucu görülen **oroferingeal** ve **gastrointestinal** hastalık. Bu klinik formların varyasyonları ve karışımları (pnömonik tularemide sistemik sepsis bulgularının olması gibi) da sık görülür.

Ülseroglandüler tularemi en sık görülen klinik formdur. Kenenin ısırdığı veya başka yolla inokülasyonun olduğu bölgede (laboratuvar bulaşı vb.) ağrılı papül ile başlayan deri lezyonu gelişir. Papül sonradan ortada nekroz alanı ve kenarları kabarık bir ülsere dönüşür. Bunun yanında bölgesel lenfadenopati ve bakteremi (bakteremininin saptanması güç olsa da) görülür.

Okületandüler tularemi (Şekil 36-2) bakterinin doğrudan göze inokülasyonu sonucu oluşan özel bir klinik formdur. Bakteri kontamine olmuş ellerle veya su ve aerosollerle göze bulaşır. Göz tutuluşu olan olgularda ağrılı konjunktivit ve bölgesel lenfadenopati vardır.

Enfeksiyöz aerosollerin solunması sonucu ortaya çıkan pnömonik tularemide (Şekil 36-3), bakterinin kan kültüründe üretilmesiyle (solunum yolu örneklerinde bakterinin kültürde saptanması oldukça güçtür) erken dönemde tanı konamayan olgularda morbidite ve mortalite oldukça yüksektir. *F tularensis* aynı zamanda enfeksiyöz aerosoller ile ortama yayılarak biyolojik silah olarak kullanılabilen bir bakteridir.

Kutu 36–3. *Brucella* ve *Francisella*: Klinik Özet

Brucella

Bruselloz: başlangıç belirtileri non spesifik üşüme, terleme, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, eklem ağrıları ve ateş; bulgular aralıklı olabilir (ondülan ateş); sistem tutuluşları ortaya çıkabilir (gastrointestinal kanal, kemik ve eklemler, solunum sistemi ve diğer organlar)
Brucella melitensis: ağır ve komplikasyonların geliştiği hastalık sık görülür
Brucella abortus: ılımlı seyreder, süpüratif komplikasyonlar gelişebilir
Brucella suis: kronik, süpüratif, destrüktif hastalık
Brucella canis: ılımlı seyreder, süpüratif komplikasyonlar gelişebilir

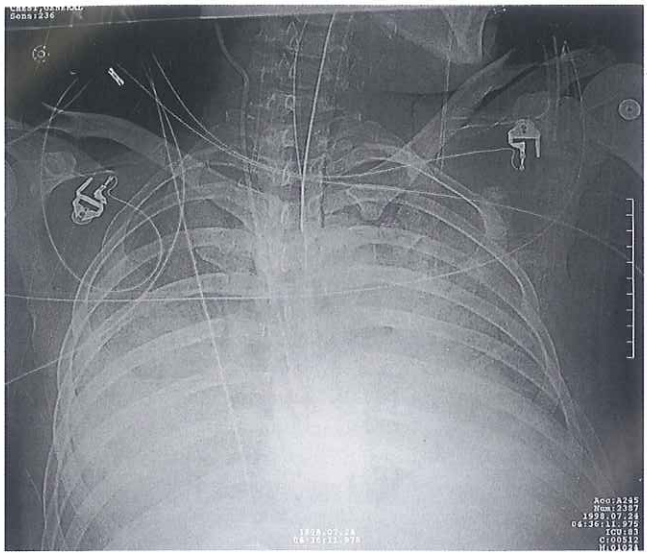
Francisella

Ülseroglandüler tularemi: inökülasyon yerinde ağrılı papül ardından ülserasyon gelişir; lokal lenfadenopati
Okületandüler tularemi: göze inokülasyonu takiben (örn. kontamine olan parmaklarla göz oğuşturma), bölgesel lenfadenopati eşliğinde ağrılı konjunktivit gelişir
Pnömonik tularemi: kontamine aerosollere maruz kalanlarda pnömoni ve hızlı gelişen sepsis belirtileri; erken tanı ve tedavi başlanmayanlarda yüksek mortalite

Klinik Olgu 36–1. Kedi ile İlişkili Tularemi

Capellan ve Fong (Clin Infect Dis 16:472-475, 1993) 63 yaşında erkekte, kedi ısırmasından sonra ortaya çıkan ve pnömoni komplilasyonu ile seyreden ülseroglanduler tularemi olgusu tanımlamışlardır. İlk belirtiler kedi ısırmasından beş gün sonra başlayan lokalağrı ve şişliktir. Oral penisilin tedavisi başlanmış ancak hastanın durumu daha kötüleşerek, ağrı ve şişlik artmış, yara yerinde eritem ve sistemik belirtiler (ateş, kırıklık ve kusma) ortaya çıkmıştır. Yara insizyonunda abse olmadığı görülmüş, alınan yara örneğinde az sayıda koagulaz negatif stafilokok üremiştir. İntravenöz penisilin tedavisine geçilmiş ancak hastada kötüye gidiş devam etmiş, ağrılı aksiller lenfadenopati ve pulmoner semptomlar başlamıştır. Akciğer radyogramında sağ alt ve orta loblarda pnömonik infiltrasyonlar görülmüştür. Tedavi klindamisin ve gentamisin olarak değiştirildikten sonra klinik iyileşme sağlanmıştır. İlk yapılan yara kültürlerinde enkübasyonun üçüncü gününde küçük koloniler oluşturan soluk boyanan gram olumsuz kokobasiller üremiştir. Referans laboratuvarına gönderilen bakteriler *F. tularensis* olarak tanımlanmıştır. Hasta tekrar sorgulandığında serbest yaşayan kedileri beslediği ve yabani kemirgenlere yiyecek verdiği anlaşılmıştır. Bu olguda tularemide tanı koymanın güçlüğü ve penisilin tedavisinin etkisiz olduğu görülmektedir.

Şekil 36–2. Okületandüler tularemi olgusu.



Şekil 36–3. Pulmoner tularemi olgusunda akciğer radyogramı

Laboratuvar Tanı

Örneklerin Alınması

F. tularensis izolasyonu için örnek alınması ve laboratuvar incelemeleri, klinik ve laboratuvar çalışanları açısından riskli işlemlerdir. Bakteri, küçük boyutlu olması nedeniyle sağlam ciltten ve mukozalardan geçebilir; işlemler sırasında (özellikle laboratuvar işlemlerinde) aerosol oluşumu söz konusu olursa solunum yolu ile de bulaşabilir. Tularemi ender görülen bir enfeksiyon olmasına karşılık laboratuvar kaynaklı olgular buna oranla yaygındır. Örnek alınması (yara ve lenf bezi aspirasyonları vb.) sırasında eldiven giyilmeli ve laboratuvar işlemlerinin her aşaması (izolasyon ve tanımlama işlemleri) güvenlik kabini içerisinde yapılmalıdır.

Mikroskopi

Bakteri çok küçük boyutlu olması ve soluk boyanması (Şekil 36-1) nedeniyle, klinik örneklerden hazırlanan gram boyalı preparatlarda çoğu kez **saptanamaz**. Floresan işaretli antikorların kullanıldığı doğrudan mikroskobik inceleme hem daha duyarlı hem de özgül bir yöntemdir. İşaretli tip A ve B antikorları Centers for Disease Control (CDC) ve halk sağlığı merkezlerinden sağlanabilir.

Nükleik Asit Testleri

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) esasına dayalı testler geliştirilme aşamasındadır ve henüz yaygın kullanıma girmemiştir. Biyoterörist saldırılar nedeniyle gündeme gelen bu mikroorganizma için tanı testlerinin geliştirilmesine yönelik artan ilgi bu durumun hızla değişmesine yol açabilecektir.

Kültür

F. tularensis özel üreme gereksinimleri nedeniyle, genel üretim besiyerlerinde yapılan kültürlerden soyutlanamaz. Buna karşılık çikolata agar, tamponlanmış **buffered charcoal yeast extract (BCYE)** agar, **sistein** eklenmiş besiyerleri gibi birçok laboratuvarın kullandığı besiyerlerinde üreyebilir. Bu nedenle sisteinli kanlı agar veya glukoz sistein agar gibi özel besiyerlerinin kullanılması zorunlu değildir. Yine de *F. tularensis* enfeksiyonundan kuşkulanıldığında örneklerin gönderildiği laboratuvar bilgilendirilmelidir. *F. tularensis* yavaş üreyen bakteri olması nedeniyle kültürler yeterli süre inkübe edilmezse gözden kaçma olasılığı vardır. Aynı zamanda çok bulaşıcı bir mikroorganizma olduğundan mikrobiyolojik incelemelerde özel önlemlerin alınası gereklidir. En az bir hafta inkübe edilmeyen kan kültürlerinde bu bakteri genellikle saptanamaz. Solunum yolu örneklerinden soyutlanabilmesi için, üst solunum yolu florasında bulunan hızlı üreyen bakterilerin üremesini engelleyici özellikte seçici besiyerlerinin kullanılması gereklidir. *F. tularensis, Legionella* izolasyonu için kullanılan seçici besiyerlerinde (BCYE agar gibi) de üreyebilir. Lenf nodülü aspirasyonu ve apse drenaj örneklerinin kültürlerinde 3 günden az olmayan enkübasyon süresi sonunda üreme görülür.

Tanımlama

F. tularensis'in ön tanımlaması için yavaş üreyen çok küçük gram olumsuz kokobasillerin görülmesi yeterlidir. Çikolata agarda üreme olması buna karşılık kanlı agarda (sistein eklenmemiş kanlı agar) üreme olmaması tanıya yardımcıdır. Özgül antiserumla reaksiyonun (*Francisella* antikorları ile aglutinasyon vb.) gösterilmesi ile tanımlama doğrulanabilir. Daha ileri biyokimyasal testlerin yararı yoktur, bunun yanında laboratuvar bulaşı riskini artıran uygulamalardır.

Antikor Tayini

Birçok olguda tularemi tanısı 1:160 titrede antikor pozitifliği veya dört kat titre artışı saptanması ile konur. Ancak antikorların (IgG, IgM ve IgA) yıllar boyu kalıcı olması akut enfeksiyonların geçirilmiş enfeksiyonlardan ayırt edilmesini güçleştirir. Piyasada bulunabilen antikor testleri *tularensis* ve *holarctica* alt türleri için uygun ancak diğer alt türler ve *F. philomiragia* için uygun değildir. *Brucella* antikorları *Francisella* ile çapraz reaksiyon verebilir. Bu nedenlerle sadece serolojik testlere dayanılarak tularemi tanısı konamaz.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tulareminin bütün klinik formlarının tedavisinde klasik ilk seçenek antibiyotik streptomisindir. Streptomisinin yan etkileri nedeniyle tercih edilmemesi sonucu günümüzde ilk seçenek antibiyotik **gentamisin** olmuştur. **Florokinolonların** (örn. siprofloksasin) in vitro bakterisidal etkisi ve hayvan deneylerinde etkinliği oldukça iyidir. Doksisiklin de fare modelinde bakterisidal etki gösterir. *F. tularensis* kökenleri penisilin ve sefalosporinleri etkisiz kılan beta laktamaz üretirler. Uygun tedavi alan hastalarda

mortalite oranı %1'in altındadır; fakat tedavi verilmeyen, özellikle tip A kökenleriyle enfekte olan olgularda mortalite daha yüksektir.

Enfeksiyondan korunmak için taşıyıcı ve biriktirici olan hayvanlarla (örn. tavşan, kene, ısıran böcekler) temas önlenmelidir. En azından hasta görünümlü tavşanlara dokunulmamalı ve hayvanların derisini yüzme ve etleriyle temas sırasında eldiven giyilmelidir. Bakteri artropodların tükürüğünde değil dışkısında bulunur. Keneler ancak uzun süre vücutta kaldıktan ve kan emdikten sonra bulaştırıcı olurlar. Isıran kenenin kısa sürede uzaklaştırılması bulaşmayı önler. Açık alanda vücudu örten giysiler giyilmesi ve böcek kovucuların kullanılması kene ile temas ve bulaşma riskini azaltır. Yüksek riskli temas durumunda (kontamine aerosoller ile temas vb.) antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Canlı atenüe aşılar hastalığı tam olarak önlemede etkili değildir; ancak hastalığın seyrini hafifletebilir. Bakteri ile temas riskinin yüksek olduğu kişilere aşı önerilir. İnaktive aşılar koruyucu hücresel bağışıklık oluşturmaz.

Brucella (Kutu 36-4)

Brucella cinsi ile ilgili moleküler araştırmalar kökenler arasında yakın benzerlik olduğunu ve aynı cins altında toplanmasının uygun olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık bu cinse ait bakteriler tarih boyunca çeşitli türlere ayrılarak sınıflandırılmıştır. Halen *Brucella* cinsi içerisinde altı tür yer alır; bunların dördü insan enfeksiyonları ile ilişkilidir: ***Brucella abortus***, ***Brucella melitensis***, ***Brucella suis*** ve ***Brucella canis*** (bkz. Kutu 36.1). Bu bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlar; bakteriyi ilk kez izole eden ve tanımlayan araştırmacıların adlarına (örn. David Bruce [**bruselloz**], Bernhard Bang [**bang humması**]), klinik belirtilere (**ondülan ateş**) salgınların görüldüğü bölgelere (örn. Malta humması, Akdeniz dalgalı humması, Cebelitarık kayalık humması, Konstantinopol köy humması, Girit humması) göre değişik adlarla anılmıştır. Bu bölümde de kullanılacak olan **bruselloz**, en yaygın bilinen tanımdır.

Fizyoloji ve Yapısal Özellikleri

Brusellalar küçük (0.5 x 0.6-1.5), hareketsiz, kapsülsüz, gram olumsuz basillerdir. Kültürde yavaş ürer (bir hafta veya daha fazla) ve karmaşık üreme ortamlarına gereksinim gösterir; zorunlu aerobtur, bazı kökenler artmış karbondioksitli ortamı yeğler, karbonhidratları fermente etmezler.

Hücre duvarının lipopolisakkarid (LPS) tabakasında yer alan O antijenine göre değişmek üzere, koloni yapısı düzgün (saydam, homojen) veya kaba (opak, granüllü, yapışkan) görünümlü olabilir. Koloni şekillerinin biri ile reaksiyon veren antiserum diğerine karşı etkisizdir. *Brucella* türlerinin ileri identifikasyonu LPS tabakanın O polisakkarid zincirinde bulunan **A antijen** ve **M antijen** düzeylerine göre yapılabilir.

Kutu 36–4. Özet: *Brucella*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

- Oldukça küçük, gram olumsuz kokobasiller (0,5 x 0,6 – 1,5 mm)
- Mutlak aerob; nonfermentatif
- İn vitro üremesi için karmaşık kültür ortamları ve uzun enkübasyon süresi gerekli
- Fagositler içinde ve serumda sidal etkiden kaçarak yaşayabilen hücre içi patojen
- Düzgün (S tipi) koloni yapısı virülans ile ilişkili
- Klinik belirtiler için bkz. Kutu 36-3

Epidemiyoloji

- Biriktiriciler keçi ve koyun (*Brucella melitensis*); sığır ve Amerikan bizonu (*Brucella abortus*); domuz ve ren geyiği (*Brucella suis*); köpek, tilki ve çakal (*Brucella canis*)
- Enfeksiyon eritritolden zengin dokuları (meme, uterus, plasenta, epididim) tutar
- Dünya genelinde yaygın; Latin Amerika, Afrika, Akdeniz havzası, Orta Doğu, Batı Asya'da daha sık görülür
- Hayvanların aşılanması ABD'de hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamıştır
- ABD'de en çok olgu Meksika kaynaklı olarak Kaliforniya ve Teksas'dan bildirilmektedir
- Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerini tüketenler, enfekte hayvanlarla teması olan kişiler ve laboratuvar çalışanları risk altındadır

Tanı

- Mikroskobik inceleme yararsızdır
- Kültürler (kan, kemik iliği, lokal enfeksiyonlarda enfekte doku) yeterli süre enkübe edildiğinde (3 gün-2 hafta) duyarlı ve özgüldür
- Serolojik testler klinik tanıyı doğrulamaya yardımcıdır; dört kat titre artışı yada tek örnekte > 1:160 seropozitiflik; yüksek antikor düzeyleri uzun süre kalıcı olabilir; çapraz reaksiyonlar görülebilir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

- Önerilen tedavi en az 6 hafta süreyle, erişkinlere (gebeler dışında)doksisiklin rifampin kombinasyonu; gebeler ve 8 yaşından küçüklere trimetoprim-sulfametoksazol
- Hastalık rezervuar olan hayvanlarda aşılama ve serolojik testlerle izleme; süt ürünlerinin pastörize edilmesi; bu bakteriile çalışılan laboratuvarlarda güvenlik önlemlerine uyulması ile kontrol edilir

Patogenez ve Bağışıklık

Brucella'nın tanımlanmış bir ekzotoksini yoktur; endotoksini de diğer gram olumsuz bakterilerin endotoksinleri kadar toksik değildir. S koloni formundan R koloniye dönüşmenin virülansta belirgin azalma ile ilişkili olması, O polisakkaridinin önemli bir virülans faktörü olduğunun göstergesidir. *Brucella* **retiküloendotelial sistemin hücre içi parazitidir**. İlk karşılaşmada bakteriler makrofaj ve monositler tarafından fagosite edilir. Brusellalar fagolizozom füzyonunu önleyerek, intraselüler

granüllerden toksik enzimlerin salınmasını engelleyerek, TNF-α üretimini baskılayarak, katalaz ve süperoksit dismutaz enzimleri ile hidrojen peroksit ve süperoksiti inaktive ederek fagositik hücreler içinde canlılığını sürdürebilir ve çoğalabilirler. Bakteriler fagositler içinde dalak, karaciğer, kemik iliği, lenf nodülleri ve böbreğe taşınır. Bakterinin salgıladığı proteinler granülom oluşumunu indükler ve hastalığın ileri evrelerinde bu organlarda ve diğer dokularda destrüktif değişiklikler meydana gelir.

Epidemiyoloji

Brucella Latin Amerika, Afrika, Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Batı Asya'da endemik düzeyde olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülen bir enfeksiyondur. Dünya genelinde yıllık 500.000'in üzerinde olgu rapor edilmektedir. Buna karşılık Amerika Birleşik Devletlerinde hastalığın insidansı düşüktür (2006 yılında 121 olgu bildirilmiştir). ABD'de en yüksek olgu sayıları **Kaliforniya** ve **Teksas**'dan bildirilmektedir; bu olguların önemli bölümü Meksika kökenlidir. Mikroorganizma, laboratuvar çalışanları için doğrudan temas ve solunum yolu ile bulaşma riski oluşturmaktadır. Hastalık ABD'de sığır, domuz, koyun ve keçilerden elimine edilmiş olduğundan, veteriner, mezbaha işçileri ve çiftçilerde 1980 öncesine kıyasla daha az görülmektedir.

İnsan enfeksiyonları doğrudan temas (laboratuvar bulaşı), gıdalarla (kontamine yiyeceklerin tüketilmesi) veya solunum yoluyla bulaşma sonucu ortaya çıkmaktadır. *Brucella*'nın başlıca inhalasyon yoluyla bulaşma potansiyeline sahip biyolojik silah olabilme özeliği bir başka husustur.

Brucella doğal konakta hafif seyirli veya asemptomatik hastalık oluşturur: *B. abortus* sığır ve bizonlarda, *B. melitensis* koyun ve keçilerde, *B. suis* domuz, karibu ve ren geyiklerinde, B canis ise köpek, tilki ve çakallarda hastalık etkeni olur. Bakteri metabolizmasında glukoza tercih ettiği bir şeker olan **eritritolden** zengin dokulara yerleşme eğilimindedir. Hayvanlarda (insanda olduğunun aksine) meme, uterus, plasenta ve epididim eritritolden zengin olan dokulardır. Bu nedenle bakteri insan dışındaki konaklarda bu organlara yerleşerek kısırlık, düşük ve yaşam boyu süren asemptomatik taşıyıcılığa neden olabilir. Hayvanların süt, idrar ve doğum sırasında açığa çıkan atıklarında çok sayıda bakteri bulunur. ABD'de görülen insan enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunda ***B. melitensis*** etken olmaktadır; enfeksiyon kaynağı genellikle pastörize edilmemiş **süt ve süt ürünleridir**.

Klinik Belirtiler (Kutu 36-3; Klinik Olgu 36-2)

Brusella enfeksiyonunda hastalığın seyri etken mikroorganizmaya bağlıdır. *B. abortus* ve *B. canis* süpüratif komplikasyonların ender görüldüğü, daha ılımlı seyreden hastalık oluşturma eğilimindedir. Buna karşılık, *B. suis* destrüktif lezyonların oluştuğu ve daha uzun süren hastalık tablosuna neden olur. Fagositik hücreler içinde çoğalarak yüksek konsantrasyonlara ulaşabilen *B. melitensis* de önemli komplikasyonların yüksek oranda görülebildiği ciddi seyirli hastalık oluşturur.

Klinik Olgu 36–2. Bruselloz

Lee ve Fung (Hong Kong Med J 11:403-406, 2005) 34 yaşında kadında *Brucella melitensis*'in etken olduğu bir bruselloz olgusu tanımlamıştır. Hastada keçi plasentası ile temastan sonra başlayan tekrarlayan başağrıları, ateş ve kırıklık belirtileri ortaya çıkmıştır. Kan kültürlerinde uzun enkübasyon süresi sonunda *Brucella melitensis* üremiştir. Altı haftalık doksisiklin ve rifampisin tedavisine yanıt alınmıştır.

Bu olgu eritritolden zengin olan kontamine dokular ile temasın bruselloz bulaşı açısından risk oluşturduğuna, dalgalı ateş, başağrısı ile seyreden hastalık sürecine ve doksisikin ve rifampisin tedavisinin etkinliğin örnek oluşturmaktadır.

Brusella ile enfekte olan olguların yaklaşık yarısında akut hastalık gelişir. Temastan sonraki 1-3 hafta içinde tipik semptomlar ortaya çıkar. Başlangıçta üşüme, titreme, terleme, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, kas ve eklem ağrıları, prodüktif olmayan öksürük gibi nonspesifik belirtiler görülür. Hastaların tamamına yakınında ateş vardır; tedavi edilmeyen olgularda hastalığın **dalgalı ateş** olarak adlandırılmasına ilham veren iniş çıkışlarla seyreder. Hastalığın ileri evrelerinde, gastrointestinal sistem belirtileri (olguların %70'inde), osteolitik lezyonlar ve eklemlerde efüzyon (olguların %20-60'ında), solunum sistemi belirtileri (olguların %25'inde) ve daha az sıklıkta olmak üzere nörolojik, kardiyovasküler ve cilt belirtileri bulgulara eşlik eder. Yetersiz veya kısa süreli tedavi uygulanan hastalarda kronik enfeksiyon gelişebilir; tedavinin sonlandırılmasından 3-6 ay sonra semptomlar tekrar ortaya çıkar. Relapslar tedavi sırasında antibiyotiklere direnç gelişmesinden daha çok bir enfeksiyon odağının (kemik, dalak, karaciğer gibi) bulunmasına bağlıdır.

Laboratuvar Tanı

Örneklerin Alınması

Tanı için birden fazla kan örneğinden kültür ve serolojik testler yapılmalıdır. Kemik iliği ve enfeksiyon odağından alınan örneklerin kültürleri tanıda yardımcı olabilir. Biyogüvenlik önlemleri gereği bruselloz kuşkulu hastaların örnekleri laboratuvara bildirilmelidir.

Mikroskopi

Brucella bakteriyolojik boyalarla boyanabildiği halde küçük boyutlu ve hücre içine yerleşen bir bakteri olması nedeniyle klinik örneklerin mikroskobik incelemesinde gözden kaçması olasıdır. Halen immünfloresan antikor testleri kullanımda değildir.

Kültür

İlk izolasyonda yavaş üreyen bakterilerdir. Zenginleştirilmiş kanlı agar besiyerinde ve MacConkey agarda üreyebilirler ancak üç gün

ve daha uzun süreli enkübasyon gereklidir. **Kan kültürleri iki haftadan daha kısa sürede** negatif olarak değerlendirilmemelidir. Otomatize kan kültür sistemlerinde daha uzun süreli enkübasyonun pratik yararı yoktur.

Tanımlama

Brucella kökenlerinde ilk tanımlama, koloni yapısı, mikroskobik görünüm, pozitif oksidaz ve üreaz reaksiyonu ve *B abortus* ve *B melitensis* antikorları ile aglütinasyon özelliklerine göre yapılır. *B suis* kökenleri *B abortus* ve *B melitensis* antikorları ile aglütinasyon reaksiyonu verir; buna karşılık *B canis* bu antiserumlar ile reaksiyon vermez. Tanımlama cins düzeyinde 16S ribozomal RNA sekans analizi ile doğrulanabilir. Enfeksiyonun prevalansının düşük olduğu toplumlarda ileri tanımlama için izolatlar referans laboratuvarlarına gönderilebilir.

Antikor Tayini

Enfeksiyonun akut ve kronik döneminde bulunan hastalar ile subklinik olgularda özgül antikorların saptanmasıyla tanı konabilir. Bakteri ile karşılaşan bireylerde özgül antikorlar meydana gelir. İlk ortaya çıkan immünglobulin M (IgM) antikorlarıdır; bunu takiben IgG ve IgA antikorları üretilmeye başlar. Antikorlar uzun süre kalıcıdır; akut enfeksiyonun geçirilmiş enfeksiyonlardan **ayırt edilebilmesi** için yüksek titrelerde antikor saptanması veya antikor titresinde artış olduğunun ortaya konması gereklidir. Titrede dört kat artış olması yada 1:160 veya daha yüksek titrede antikor pozitifliğinin belirlenmesi serolojik tanı için yeterlidir. Endemik bölgede yaşayanlarda nüfusun %5-10'u oranında yüksek antikor titreleri (1:160) saptanabilir. Bu nedenle sadece serolojik test sonuçları ile kesin tanı konamaz. *Brucella* serum aglutinasyon testinde (SAT) kullanılan antijen *B. abortus* kökenlidir. *B. melitensis* ve *B. suis* enfeksiyonlarında oluşan antikorlar bu antijen ile saptanabilir; ancak *B. canis* ile çapraz reaksiyon yoktur. *B. canis* enfeksiyonlarında serolojik tanı için türe özgü antijenlerin kullanılması gereklidir. *B. abortus* antijenleri ile başka cinslere ait bazı bakterilere (*Escherichia, Salmonella, Vibrio, Yersinia, Stenotrophomonas, Francisella*) karşı oluşmuş antikorlar arasında çapraz reaksiyon olabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tetrasiklinler *Brucella* kökenlerinin büyük çoğunluğuna karşı etkilidir. Tedavide en çok **doksisiklin** tercih edilir. Bu antibiyotiğin bakteriyostatik etkili olması nedeniyle genellikle başlangıçta tedaviye yanıt alınmakla birlikte nüks oranı yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü **doksisiklin** ve **rifampin** kombinasyonunu önermektedir. Tetrasiklinlerin çocuklarda ve fetusta toksik etkili olması nedeniyle 8 yaşından küçük çocuklarda ve gebelerde doksisiklin yerine trimetoprim-sulfametoksazol kullanılmalıdır. Tedavinin başarılı olabilmesi için en az altı hafta devam edilmelidir. Florokinolonlar, makrolidler, penisilinler ve sefalosporinler etkisizdir. Hastalığın nüks etmesi, kısa süreli tedaviye veya antibiyotiklere direnç gelişmesine bağlı olabilir.

Hastalığın kontrol altına alınması, ABD örneğinde görüldüğü gibi hayvan brusellozunu kontrol etmekle mümkündür. Bu amaçla sistematik olarak hasta hayvanların (serolojik testlerle) tanımlanması, sürülerden ayrılması ve **aşılama çalışmaları** (günümüzde *B. abortus* RB51 kökeni canlı aşısı kullanılmaktadır) yapılmalıdır. Pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketiminin önlenmesi, laboratuvarlarda koruyucu önlemlere özen gösterilmesi ve mezbaha çalışanlarının koruyucu giysi giymeleri hastalığın yayılmasını önlemede etkili diğer koruyucu önlemlerdir. Canlı atenüe *B. abortus* ve *B. melitensis* aşıları hayvanlarda hastalıktan korunmada etkilidir. *B. suis* ve *B. canis* enfeksiyonlarına karşı etkili bir aşı geliştirilememiştir; halen kullanımda olan aşılar ise bu türler ile oluşan enfeksiyonları önleyememekte sadece asemptomatik seyretmesine neden olmaktadır. İnsan enfeksiyonlarına karşı etkili bir aşı geliştirilmesi de önemli bir konudur; çünkü *Brucella* (*Francisella* gibi) potansiyel bir biyoterörizm ajanıdır.

Olgu Çalışması ve Sorular

Tarlasını biçmekte olan 27 yaşındaki çiftçi iki küçük tavşanın ezildiğini fark edince makineyi durduruyor ve tarlanın henüz biçilmemiş olan bölümünde iki ölü tavşan daha görüyor. Tavşanları tarlaya gömüyor. Üç gün sonra çiftçide ateş, kas ağrıları ve kuru öksürük yakınmaları başlıyor. Sonraki 12 saat içinde yakınmaları artıyor ve hastaneye başvuruyor. Akciğer radyogramında iki taraflı infiltrasyon saptanıyor. Kültür için kan ve solunum yolu örnekleri alınıyor ve antibiyotik başlanıyor. Kan kültüründe üçüncü günde küçük gram olumsuz basiller ürüyor, solunum yolu örneklerinden de BCYE agarda aynı bakterinin ürediği görülüyor.

1. *Francisella tularensis* ön tanısını doğrulamak için hangi testlerin yapılması gerekir.
2. Bu enfeksiyon büyük olasılıkla kontamine aerosollerin inhalasyonu ile bulaşmıştır. *F tularensis* enfeksiyonunun kaynağı ve en sık bulaşma yolları nelerdir.
3. *F. tularensis* enfeksiyonunun değişik klinik görünümleri nelerdir.

Kaynakça

Boschiroli M, et al: Brucellosis: A worldwide zoonosis. Curr Opin Microbiol 4:58-64, 2001.

Dennis D, et al: Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. J Am Med Assoc 285:2763-2773, 2001.

Farlow J, et al: *Francisella tularensis* in the United States. Emerg Infect Dis 12:1835-1841, 2005.

Feldman K, et al: Outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. N Engl J Med 345:1601-1606, 2001.

Pappas G, et al: Brucellosis. N Engl J Med 352:2325-2336, 2005.

Staples J, et al: Epidemiologic and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964-2004. Emerg Infect Dis 12:1113-1118, 2006.

37

Legionella

Çeviren: Mustafa Özyurt

İnsanlar, 1976 yazında Philadelphia'da bir toplantıya katılan Amerikan lejyonerlerinde birçok ölüme neden olan ciddi bir pnömoni salgınına dikkatlerini yoğunlaştırdı. Aylar süren yoğun araştırmalar sonrası etken olarak daha önceden bilinmeyen bir gram negatif basil izole edildi. Daha sonraki çalışmalarda, ***Legionella pneumophila*** olarak adlandırılan bu organizmanın bir çok epidemi ve sporadik enfeksiyonlara neden olabildiği saptandı. Konvansiyonel boyalarla iyi boyanamadığından ve bilinen laboratuvar besiyerlerinde üremediğinden dolayı bu organizma daha önceleri tanımlanamamıştır. *Legionella* organizmalarının başlangıçtaki izolasyon sorunlarına rağmen şimdilerde sularda yaşayan bir saprofit olduğu bilinmektedir.

Legionellaceae

Taksonomik çalışmalar, *Legionella* ailesinde 50 türden oluşan bir *Legionella* genusu bulunduğunu göstermektedir. Bu türlerin yaklaşık yarısı insanlardaki hastalıklardan soyutlanırken diğerleri çevresel kaynaklarda bulunmaktadır. Tüm enfeksiyonların yaklaşık %90'ından *L. pneumophila* sorumlu olup en yaygın serotipleri serotip 1 ve 6'dır (Şekil 37–1).

Fizyolojisi ve Yapısı

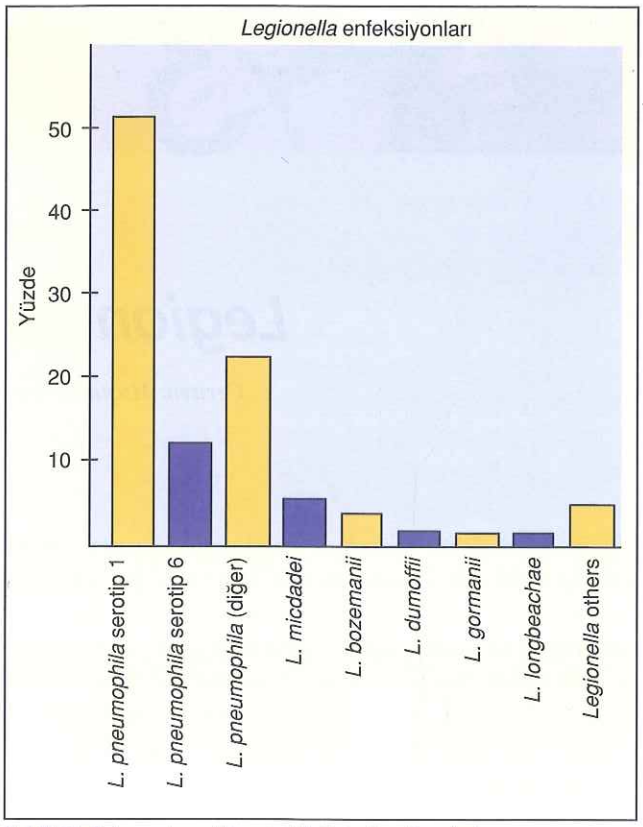
Legionella genusu üyeleri, **ince uzun, pleomorfik yapıda**, 0,3–0,9 x2 µm boyutlarında **gram negatif basillerdir** (Kutu 37–1) Organizmalar dokudan yapılan incelemelerde karakteristik olarak kısa kokobasiller görünümde olmasına rağmen yapay besiyerlerinde oldukça pleomorfik (20 µm uzunluğa kadar değişen) yapıdadır (Şekil 37–2). *Legionella*'lar klinik örneklerde bilinen reaktiflerle boyanmamalarına rağmen dokuda "Dieterle silver" boyası ile boyandıklarında görülebilirler. Tek tür olarak *L. micdadei*, zayıf asit-fast boyaları ile boyanabilmesine rağmen in vitro üremelerde bu özelliğini kaybeder.

Legionella'lar zorunlu aerob ve beslenme yönünden hassastırlar. Bu organizmalar primer izolasyonlarında L-cystein ve demir ile destekli besiyerine gereksinim duyarlar. Klinik izolatların birincil tanımlanmasında esas olan, bu bakterilerin konvansiyonel kanlı agar besiyerlerinde değil de suplementli besiyerinde üremesidir. Bakteri, bulunduğu konak hücreden veya in vitro olarak besiyerinden demir kullanımına yönelik birçok metot geliştirir ve bu yeteneğinin kaybı virülans kaybı ile ilişkilidir. Bu organizmalar nonfermentatiftir ve enerjiyi aminoasit metabolizmasından derive ederler.

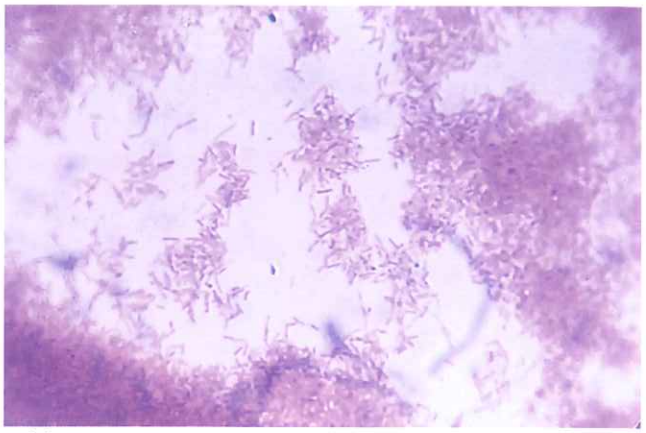
Patogenez ve İmmünite

Legionella türlerinin neden olduğu solunum yolu rahatsızlığı, duyarlı insanların havadaki enfeksiyöz partikülleri solumaları sonucu gelişir. *Legionella*'lar doğada serbest halde yaşayan çeşitli amoebae'larda ve alveolar makrofajlarda, monositlerde ve enfekte konaklardaki alveolar epitelyal hücrelerde bulunabilen **intrasellüler yerleşimli parazitlerdir**. Enfekte edebilme ve makrofajlarda çoğalabilme yeteneği patogenez için kritiktir. Bu çoğalma siklusu bakteri yüzeyindeki bir dış membran porin proteinine komplemanın bağlanması ve komplemanın C3b komponentinin birikimi ile başlatılır. Bakteri, mononükleer fagositler üzerindeki CR3 kompleman reseptörlerine bağlandıktan sonra organizmalar endositoz esnasında hücreyi penetre eder. **Fagolizozom fizyonu inhibe edildiğinden**, süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin toksik etkilerine maruz kalan bakteriler hücre içerisinde öldürülmezler.

Enfekte makrofajlardan salınan kemokinler ve sitokinler *Legionella* enfeksiyonları için karakteristik olan, ciddi bir enflamatuar yanıtı tetiklerler. Organizmalar, hücre içi vakuollerde çoğalır ve vakuol lize olduğunda konak hücrenin ani ölümüne neden olan proteolitik enzimler, fosfataz, lipaz ve nukleaz üretirler Hastalığa karşı bağışıklık esas olarak hücreseldir ve salgısal bağışıklığın rolü azdır. Hücre içi yerleşilecek makrofajları aktive edecek olan T helper hücreleri (TH1 hücreleri) uyarılmadıkça bakteriler öldürülemez. İnterferon -γ (IFN-γ) üretimi *Legionella* organizmalarının eliminasyonu için kritiktir.



Şekil 37–1. İnsan hastalıklarıyla ilişkili *Legionella* türleri



Şekil 37–2. Buffered charcoal yeast extract agarda üreyen *Legionella pneumophila* Gram boyaması. *Legionella*'lara özgü pleomorfik formlara dikkat ediniz. (*Dr.Janet Stout*'tan *Pittsburg, Pennsylvania izniyle*)

Epidemiyoloji

Sporadik ve epidemik legionellosis **dünyada yaygın bir dağılıma** sahiptir. Bakteriler, soğutma kuleleri ve soğutucular ile su sistemlerinde (örn; duşluklar, kaplıca havuzları) olduğu kadar örneğin göller ve akarsular gibi doğal su kaynaklarında yaygın olarak bulunurlar. İnsan enfeksiyonları en yaygın olarak **kontamine aerosollere maruziyet** (örneğin, klima soğutma kuleleri, girdaplı havuz sistemleri, duş başlıkları veya su

Kutu 37–1. Özet: *Legionella*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

İnce, pleomorfik, nonfermentatif, gram-negatif basiller
Genel boyalarla zayıf boyanır
Beslenmede L-sisteine ihtiyaç ve demir tuzlarıyla gelişme
Alveolar makrofajlarda replikasyon yeteneği (ve doğada amibik)
Fagolizozom birleşmesinden korunur
Lejyoner Hastalığı ve Pontiac Ateşinin sorumlusu

Epidemiyoloji

Sporadik, epidemik ve nazokomiyal enfeksiyon yapabilme
Doğada su, soğutma kuleleri, soğutucular ve su sistemlerinde bulunabilme (hastane de dahil)
Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 10.000 ile 20.000 arasında olgudan sorumlu olduğu tahmin edilmekte
Semptomatik hastalık için risk altında olanlar, baskılanmış akciğer fonksiyonuna sahip ve hücresel immünitesi azalmış (özellikle transplant hastaları) hastalardır.

Tanı

Mikroskopi duyarlı değildir.
Antijen testleri *L. pneumophila* serogrup 1 için duyarlıyken diğer serogrup ve türlerde duyarlılık azdır.
Kültürde altın standart buffered charcoal yeast extract (BCYE)'da üremenin gösterilmesidir.
Serokonversiyon gösterilmelidir; 6 ay içinde pozitifleşir ve aylarca pozitif kalır.
Nükleik asit amplifikasyonu kültürde olduğu gibi duyarlı ve özgüldür.

Tedavi, Kontrol ve Korunma

Yeni makrolidler (azitromisin, klaritromisin gibi) veya florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin gibi) tedavide ana elemanlardır
Hastalık riskini azaltmak için çevre maruziyetini azaltmak gerekir
Hastalıkla ilişkili kaynaklar, hiperklorinasyon, aşırı ısıtma veya bakır-gümüş iyonizasyon ile temizlenmelidir.

fıskiyeleri) ile ilişkilidir. Organizmalar nispeten yüksek ısılardaki nemli ortamlarda ve klor gibi dezenfektanların varlığında uzun süre canlılığını sürdürebilir. Yaşamlarını sürdürebilme nedenlerinden biri bakterinin sudaki amiplerde parazit olarak bulunabilmesi ve bu korunmuş çevrede çoğalabilmeleridir (insan makrofajlarındaki çoğalmalara benzer). Bakteri, su sistemlerine ait borularda oluşan biyofilmlerde de canlılığını sürdürebilir.

Hastalığın belgelenme zorunluluğundan dolayı *Legionella* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların insidensi bilinmemektedir. 2000 yılından bu yana bildirilen vaka sayısında devamlı bir artışa sahip olmakla birlikte 2006 yılında 2834 vaka raporlanmıştır. Bununla birlikte CDC, her yıl ABD'de 10.000 - 20.000 arasında değişen lejyoner hastalığına ait vaka tahmininde bulunmaktadır. Serolojik çalışmalar, aynı zamanda bu grup organizmalara karşı populasyonun önemli bir bölümünde bağışıklığın geliştiğini göstermektedir. Akla yatkın bir sonuç ortaya koymada yaygın olanı, organizma ile temas ve asemptomatik bir enfeksiyon sonrası bağışıklığın kazanılmasıdır. Yıl içerisinde sporadik salgınlara neden olsa da enfeksiyona ait en sık epidemiler, tahminen sıcak aylarda su kaynaklarında bulunan bu organizmaların çoğalmalarına yardımcı olması nedeniyle, yaz sonu ve sonbaharda gözlenir. ABD bildirilen enfeksiyonların %80'den fazlası hücresel bağışıklığı azalmış ve akciğer fonksiyonları baskılanmış olduğu tahmin edilen 40 yaş ve üzeri kişilerde bildirilmiştir. Bildirilen vakaların yaklaşık %25'i, yüksek riskli hastaların yoğun olduğu hastanelerde edinilmiştir. İnsandan insana yayılım veya kaynak olarak bir hayvan gösterilmemiştir

Klinik Hastalıklar

Asemptomatik *Legionella* enfeksiyonlarının nispeten yaygın olduğuna inanılır. Semptomatik enfeksiyonlar öncelikli olarak akciğerleri etkiler ve iki formdan birini gösterir (Tablo 37–1): (1) İnfluenza benzeri bir hastalık (**Pontiac fever** olarak tanımlanır) ve (2) Pnömoninin ciddi bir formu (örn; **Lejyoner Hastalığı**)

Pontiac Ateşi

1968 yılında Michigan, Pontiac Halk Sağlığı Bölümü çalışanlarında gözlenen ve klinik olarak pnömoni bulguları olmaksızın ateş ile sınırlı kalan hastalıktan *L. pneumophila* sorumlu tutulmuştur. Hastalık, ateş, titreme, miyalji, malasi ve baş ağrısı ile karakterize bir tablodur. Bulgular 12 saat sonra başlar ve 2–5 gün sürdükten sonra kendiliğinden, antibiyotik tedavisi gerekmeksizin, oldukça düşük bir morbidite ile ve ölüm olmaksızın sonlanır. *Legionella*'nın sorumlu olduğu ve olmadığı diğer Pontiac fever salgınları bildirilmektedir.

Her ne kadar bu hastalığın patolojisinin bakteriyel toksine (ör: endotoksin) bağlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile oluştuğuna inanılırsa da bu sendromun patogenezi tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 37–1. *Legionella* Nedenli Enfeksiyonların Karşılaştırılması

	Lejyoner Hastalığı	Pontiac Ateşi
Epidemiyoloji		
Görülme	Epidemik, sporadik	Epidemik
Atak oranı (%)	< 5	>90
İnsandan insana yayılım	Yok	Yok
Altta yatan akciğer hastalığı	Var	Yok
Başlangıç zamanı	Epidemik hastalık; yaz veya sonbahar endemik hastalık; yıl boyunca	Yıl boyunca
Klinik Bulgular		
İnkübasyon süresi (gün)	2–10	1–2
Pnömoni	Var	Yok
Seyir	Antibiyotik tedavisine ihtiyaç var	Kendisini sınırlar
Mortalite (%)	15-20 (tanı gecikirse daha yüksek)	< 1

Lejyoner Hastalığı (Klinik Olgu 37–1)

Lejyoner hastalığı (lejyonellozis), karakteristik olarak Pontiac fever'dan çok daha ciddi ve hemen tedavi edilmez ise genellikle sağlıklı bireylerin %15'inde ve immün sistemi baskılanmış hastaların %75'inden fazlasında ölümlere neden olur. 2–10 günlük bir inkübasyon dönemini takiben birdenbire akut bir hastalık

Klinik Olgu 37–1. Lejyoner Hastalığı Salgını

Kirrage ve ark.ları 24 Ocak 2007 tarihinde İngiltere Hereford'da meydana gelen Lejyoner Hastalığı (LH) salgını tanımladılar ve halk sağlığı kuruluşu, yaşlı erkek bir hastanın LH nedeniyle hayatını kaybettiğini bildirdi. Üç gün sonra halk sağlığı kuruluşu yine yaşlı bayan bir hastanın LH nedeniyle hayatını kaybettiğini bildirdi. Aktif gözetim neticesinde, *Legionella* idrar antijen pozitifliği olan iki hasta daha bölgesel bir hastanede tespit edildi. İleri çalışmalar, hastalığın başlangıcı olan 8 Ekim'den 20 Kasım'a kadar olan tarihte epidemiyolojik olarak ilişkili 28 hastayı daha ortaya çıkardı. Tüm hastalar idrar antijen pozitifliğine, dördü yüksek antikor titresine sahipken ikisi kültür pozitifti. Salgının göz önünde bulundurulan kaynağı ise bir dönem kapalı kaldıktan sonra yeniden çalıştırılan soğutma kulesiydi. Kule kapatılıp temizlendikten sonra salgın durduruldu. Bu salgın, enfekte kişilerin farklı hastanelere başvurduğunda problemin tanımlanmasının zorluğunu göstermektedir. Bu özellikle, kaynak otel veya tatil yerlerinde olduğunda sorundur.

tablosuna ait sistemik bulgular (ör, ateş ve titreme, kuru ve nonproduktif bir öksürük, baş ağrısı) görülür. Gastrointestinal yol, SSS, karaciğer ve böbrekleri kapsayan çoklu organ tutulumu yaygındır. Primer bulgu, akciğer filminde multi lober konsolidasyonlu pnömoni ve inflamasyon ile histopatolojik incelemede akciğer dokusunda mikroapselerin saptanmasıdır. Tedavi görmeyen duyarlı hastalarda pulmoner fonksiyonların düzeni bozulur. Lejyonellanın neden olduğu pnömonilerin klinik görünümü tipik olmadığından tanıyı desteklemek için laboratuvar testlerine gereksinim duyulur.

Laboratuvar Tanı

Lejyonella'ların ilk izolasyonlarından bu yana bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların laboratuvar tanısında, önemli gelişmeler olmuştur. Başlangıçtaki test işlemleri, mikroskopi, kültür ve serolojiye dayalıdır. Tanıda kültür altın standart olarak kabul edilse de, mikroskopi ve idrarda *Legionella* spesifik antijenlerin aranmasına yönelik immün tekniklerin kullanıldığı serolojik testler ve nükleik asit çoğaltma yöntemleri onun yerini almaktadır.

Mikroskopi

Lejyonella'lar klinik örneklerde Gram boyama ile **zayıf boyanırlar** ve küçük, intrasellüler bakteriler nadiren tanımlanırlar. Bu organizmalar "Dieterle Silver" boyası gibi doku örneklerinde kullanılan ancak balgamda kullanılmayan spesifik olmayan boya ile boyanırlar. Klinik örneklerde lejyonella'yı mikroskopik olarak saptamanın en duyarlı yolu, doğrudan *Legionella* türlerine karşı floresanla işaretli monoklonal veya poliklonal antikorları içeren **direkt floresan antikor (DFA)** testinin kullanımıdır. Monoklonal reaktiflerin kullanıldığı testler spesifiktir, buna karşılık poliklonal reaktiflerle yalancı pozitif reaksiyonlar yaygındır. Maalesef DFA testinin duyarlılığı düşüktür (%25–75 arasında raporlanmıştır), çünkü (1) antikor hazırlama, serotip veya tür spesifiktir ve (2) saptama için ortamda çok sayıda organizma olması gereklidir.

Bu ikinci sorun, nispeten küçük ebatlı ve baskın olarak hücre içi yerleşimli bakterilerin bir sonucudur. DFA testi ile ilgili sorunlardan dolayı şimdilerde çoğu laboratuvarlarda antijen arama testleri kullanılmaktadır.

İdrarda Antijen Arama Testleri

Enfekte hastaların idrarlarından atılan çözünür haldeki ***Legionella* serogrup 1'e spesifik lipopolisakkarit antijenlerini** saptamak için kullanılan immün tekniklerdir. *L. pneumophila* serogrup 1 için bu tekniklerin duyarlılığı özellikle yoğunlaştırılmış idrarlarda nispeten yüksektir (%60-%90 arası), ancak diğer serogruplar veya *Legionella* türlerinde kullanılamaz. Bu, toplumdan kazanılmış enfeksiyonların %80-90'dan sorumlu olmasına karşın hastane kaynaklı enfeksiyonların %50 sinden daha azından sorumlu olan *L. pneumophila* serogrup 1 için önemli bir ayırımdır. Antijenler, tedavi görmüş hastaların idrarlarında bulunur ve 1. ayda hastaların yaklaşık %50 sinde, 2.ayda ise %25'inde pozitif olarak devam eder. Bu durum özellikle immünsuprese hastalar için yaygındır ve antijenler bu hastaların idrarlarında 1 yıla kadar kalabilir.

Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri

Nükleik asit çoğaltma (Nucleic acid amplification (NAA)) yöntemleri oldukça spesifik olup solunum sekresyonlarında (örn. bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı) *Legionella* türlerinin saptanmasında kültüre eşdeğer bir duyarlılığa sahiptir. Bu yöntemler her ne kadar yaygın olarak mevcut değilse de gelecekte tercih edilen bir tanı yöntemi olacağı beklenmektedir. Solunum sekresyonlarında bulunan inhibitörler yalancı negatif reaksiyonlara neden olabildiklerinden dolayı tüm örnekler yinede kültüre edilmelidir. Ayrıca, doku örneklerinde kültür, NAA yöntemlerinden daha duyarlı olduğu gösterilmektedir.

Kültür

Başlangıçta Legionella'ları üretmek zor olduysa da artık günümüzde ticari olarak mevcut besiyerleri ile kültürünü yapmak kolaydır (testin duyarlılığı, %80->%90). Daha öncede ifade edildiği gibi *Legionella*'lar birincil izolasyonlarında L-cystein ve demir tuzlarına (hemoglobin veya ferrik fosfat ile desteklenmiş) gereksinim duyarlar. *Legionella* izolasyonu için suplementli diğer besiyerleri de kullanılsa da en yaygın kullanılan besiyeri **buffered charcoal yeast extract (BCYE) agar**'dır. Hızlı üreyen kontamine bakterilerilerin baskılanması için antibiyotikler ilave edilebilir. *Legionella* 35°C'de %3–5 karbondioksitli ortamda 3–5 günde ürer. Küçük (1–3 mm) koloniler karakteristik olarak toprak-cam görünümüne sahiptir.

İdentifikasyon

Spesifik üreme gereksinimleri ve tipik morfolojik bulguları ile bir izolatı *Legionella* olarak tanımlamak kolaydır. *Legionella*, zayıf boyanan, pleomorfik, ince, gram negatif basil olarak görünür. L-cysteine içermeyen besiyerlerinde üremez iken BCYE agarda üreyen organizmanın muhtemel tanısı *Legionella*'dır. Floresanla işaretli antikorlarla spesifik boyanma, organizmanın tanısını doğrulayabilir. Cins düzeyindeki identifikasyona kıyasla tür sınıflandırması sorunludur ve genellikle referans laboratuvarlara gönderilir. Biyokimyasal testler ve uzun dalga boylu ultraviyole ışığı altında basillerin floresan oluşturabilmesi türlerin ayırımında yararlı olsa da türler sadece hücre duvarında bulunan major dallanma gösteren yağ asitlerinin analizi ve tür spesifik gen bölgelerinin sekanslanması ile tam olarak tanımlanabilir.

Antikor Saptama

L. pneumophila serogrup 1'in neden olduğu legionellosis'te gelişen bir serolojik yanıtı değerlendirmede yaygın olarak enzim immunassay (EIA) yöntemleri veya indirekt floresan antikor (İFA)

testlerinin kullanımı ile tanıya gidilir. Antikor titresinde gözlenen dört kat veya daha fazla artışın tanıyı desteklediği düşünülür. Bununla birlikte özellikle poliklonal reaktifler kullanıldığında bu testlerin nispeten duyarlılığı ve özgüllüğü azalır. Yanıt gecikebilir. Hastalığın birinci haftasında hastaların %25-40'ında titrede önemli bir artış saptanabilmesine rağmen serokonversiyon için 6 aydan fazla bir süre gerekebilir. Uzun bir dönem yüksek titreler devam edebildiğinden aktif hastalığın belirlenmesinde tek başına yüksek bir antikor titresi kullanılamaz.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Genellikle kullanılan besiyerlerinde üreme zorluğu nedeniyle *Legionella* için antibiyotik duyarlılık testleri yapılmamaktadır. Ayrıca, in vitro etkili görülen bazı antibiyotikler de tedavide etkisiz kalmaktadır. Buna bir açıklama olarak antibiyotiğin, Lejyonellanın saklandığı ve çoğaldığı makrofajlara girememesi olduğu düşünülmektedir. Klinik deneyimler, **makrolidlerin** (azitromisin, klaritromisin gibi) veya **florokinolonların** (siprofloksasin, levofloksasin gibi) *Legionella* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceklerini göstermektedir. Yeni makrolidler eritromisinin yerini almıştır. Birçok izolat beta-laktamaz ürettiği ve bu grup antibiyotikler makrofajlara giremediği için beta-laktam antibiyotikler etkisizdir. Pontiac ateşinde tedavi, kendi kendini sınırlayan bir aşırı duyarlılık oluştuğundan gereksizdir.

Legionella'dan korunmada, çevresel kaynağın tespiti ve mikrobiyal yükün azaltılması gereklidir. Su kaynağının hiperklorinasyonu ve artmış su sıcaklıklarının devamlılığının sağlanması da orta derecede başarı sağlamaktadır. Bununla birlikte *Legionella*'nın su kaynaklarından tamamen yok edilmesi oldukça zor veya imkansızdır. Organizmanın enfeksiyon yapma potansiyeli düşük olduğu için su kaynağındaki sayıyı azaltmak kontrol için yeterli bir önlem olacaktır. Hastalık açısından yüksek riskli hastaneler, *Legionella* yönünden düzenli aralıklarla su kaynaklarını ve enfeksiyon için hasta popülasyonunu izlemelidir. Suyun yüksek seviyede klorlanması veya aşırı ısıtma işlemleri etkenin yok edilmesinde yeterli olmadığında (su kaynağındaki organizmanın tamamen yok edilebilmesi mümkün olamadığında) kaynağın sürekli bakır-gümüş iyonizasyonu gerekli olacaktır.

Olgu Çalışması ve Sorular

73 yaşında erkek hasta solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, üşüme-titreme ve birkaç gündür olan ateş şikayetleriyle hastaneye başvurmuştur. Hastaneye müracaattan bir hafta öncesi, baş ağrısı ve balgamlı öksürüğün başladığını fark ettiği döneme kadar, hastanın genel durumu iyiymiş. Hasta 50 yıldan fazladır günde iki paket sigara ve altı kutu bira içmekteymiş. Ayrıca bronşit öyküsü varmış. Yapılan fizik muayenesinde ateş 39° C, nabız 120 /dk, solunum 36 /dk ve tansiyon 145/95 mmHg olarak bulunmuş. Göğüs filminde sağ akciğer orta ve alt loblarda infiltrasyonlar saptanmıştır. Tam kan sayımında lökosit sayısı 14.000 hücre/mm^3 (%80 PMNL) bulunmuştur. Balgamın Gram boyamasında nötrofil varlığına rağmen bakteri görülmemiş, balgam ve kan kültürlerinde üreme olmamış. Hastada *Legionella pneumophila* enfeksiyonu düşünülmüş.

1. Bu tanıyı kesinleştirmek için hangi testler yapılmalıdır? Neden kültür ve Gram boyama *Legionella* açısından negatif çıkmıştır?
2. *Legionella* türleri, alveolar makrofajlar tarafından fagositozdan nasıl kurtulmaktadır?
3. *Legionella* enfeksiyonlarının yayılmasında hangi çevresel faktörler olaya dahil olmaktadır? Bu risk nasıl azaltılabilir veya yok edilir?

Kaynakça

Edelstein P: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: Time for a change. Ann Intern Med 129:328–330, 1998.

Edelstein P:Urine antigen test positive for Pontiac fever: Implications for diagnosis and pathogenesis.Clin Infect Dis 44:229-231, 2007.

Fields BS, Benson RF, Besser RE: *Legionella* and legionnaires disease: 25 years of invesitigation. Clin Microbiol Rev 15.506–526, 2002.

Greenberg D, et al: Problem pathogens: Paediatric legionellosis-implications for improved diagnosis. Lancet 6.529–535, 2006.

Hayden RT, et al: Direct detection of *Legionella* species from bronchoalveolar lavage and open lung biopsy specimens: Cmparison of LightCycler PCR, in situ hybridization, direct fluorescence antigen detection, and culture. J Clin Microbiol 39:2618–2626, 2001.

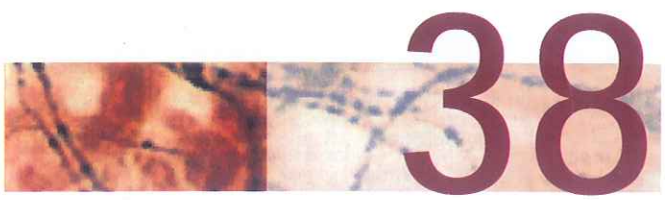
Helbig JH, et al: Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires disease. J Clin Microbiol 41:837–840, 2003.

Kim MJ, et al Characterization of a lipoprotein common to *Legionella* species as a urinary broad-spectrum antigen for diagnosis of legionnaires disease. J Clin Microbiol 41:837-840, 2003.

Modol J. et al: Hospital-acquired legionnaires disease in a universitiy hos Modol J. Et al: Hospital acquired legionnaires disease in a university hospital: Impact of the copper silver ionization system. Clin Infect Dis 44.263–265, 2007.

Sopena N. et al:Factors related to prsistence of *Legionella* urinary antigen excretion in patient with legionnaires disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 21:845-848, 2002.

Stout J, Yu V: Legionellosis. N Engl J Med 337:681-687, 1997.



38

Çeşitli Gram (–) Çomaklar

Çeviren: Orhan Cem Aktepe

İleriki bölümlerde değinilmeyecek, klinik olarak önemli çeşitli gram (-) çomaklar bu bölümün konusudur.

Bartonella

Son yıllarda incelenen birçok bakteri grubunda olduğu gibi, 16S ribozomal riibonükleik asit (rRNA) gen analizi *Bartonella* cinsinin yeniden düzenlenmesine yol açmıştır. Güncel olarak, bu cinste 19 tür bulunmakta, bunlardan 3 tür insanda görülen hastalıklarla en sık olarak birliktelik göstermektedir; ***B. bacilliformis, B. henselae*** ve ***B. quintana*** (Kutu 38-2). Bu cinsin üyeleri kısa (0,3-0,5 x 1,0-1,7 µm), gram negatif zor üreyen aerobik çomaklardır. Zenginleştirilmiş kanlı agarda üreyebilmekle birlikte, ilk izolasyonlarında karbondioksitten zengin nemli bir ortamda (37°C) uzatılmış inkübasyon (1 ile 6 hafta) gerekmektedir.

Bartonella cinsinin üyeleri değişik hayvanlarda rezervuar olarak bulunmakta ve tipik olarak bunlarda hastalık oluşturmamaktadır. *Bartonella* türlerinin çoğunun yayılımı, kolonize olduğu hayvanlardan insanlara ya doğrudan temasla ya da **haşere vektörlerle** (örn: *B. bacilliformis*; **kum piresi**; *B. quintana* **bit**, *B. henselae* **pire**) olmaktadır. *Bartonella* enfeksiyonlarının çoğu **tekrarlayan ateş** ve/veya **angioproliferatif lezyonlar** (kanla dolu kistler) ile karakterizedir.

Bu cinsin orijinal üyesi olan, ***B. bacilliformis*** Carrion hastalığından sorumludur; derin anemiyle giden **akut ateşli bir hastalığı (oroya ateşi)**, takiben kronik kutanöz formu **(verruga peruana)** şeklindedir. Hastalık, vektör olan *Phlebotomus* tatarcık sineğinin endemik olduğu alanlar olan And dağlarının bulunduğu bölgeleriyle Peru, Ekvator ve Kolombiya ile sınırlıdır. Enfekte tatarcık sineğinin ısırması sonrası bakteri kana karışır, çoğalır ve eritrositlere girer. Bu süreçte enfekte hücrenin frajilitesi artar ve retiküloendotelyal sistem tarafından ortadan kaldırılmalarını kolaylaştırarak akut anemiye yol açar. Miyalji, artralji ve baş ağrısı da sıktır. Hastalığın bu evresi hümoral immünitenin gelişmesiyle sonlanır. Carrion hastalığının kronik evresinde, 1-2 aylık sürenin sonunda sıklıkla kan ile dolu (angioproliferatif) 1-2 cm'lik kutanöz nodüller ortaya çıkar ve aylar ile yıllar arasında devam edebilir. Oroya ateşi ile verruga peruana deri lezyonları arasındaki ilişki 19. yy'da Perulu tıp öğrencisi Daniel Alcides Orrion tarafından gösterilmiştir; kendisi bu deri lezyonlarının aspiratı ile kendini enfekte etmiş ve 1885'te oroya ateşinden ölmüştür. Bu bilimsel fedakarlık onu ölümsüzleştirmiştir.

Bartonella quintana başlangıçta, I. Dünya Savaşı sırasında yaygın bir hastalık olan **siper ateşi (5 gün ateşi de denir**; Kutu 38-2'e bakınız)'ne neden olan organizma olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon asemptomatik hastalıktan şiddetli, kuvvetten düşüren bir hastalığa kadar çeşitlilik gösterebilir. Tipik hastalarda şiddetli baş ağrısı, ateş, halsizlik ve uzun kemiklerde (özellikle tibia) ağrı vardır. Ateş 5 gün aralıklarla tekrar edebilir ki bu nedenle hastalığa bu isim verilmiştir. Siper ateşi ölüme neden olmamasına rağmen hastalık çok şiddetli olabilir. Bu hastalık için hayvan rezervuarı bulunamamıştır. Büyük ölçüde **insan vücut bitinin** kontamine dışkısıyla temas hastalığı insandan insana bulaştırır.

B. quintana immün düşkün hastalarda geniş bir yelpazede yer alan hastalıklarla birliktelik gösterir, özellikle HIV ile enfekte bireylerde rastlanır. **Enfeksiyon bakteriyemi ile tekrarlayan ateş odakları** (Klinik Olgu 38-1) ve **basiller angiomatosis** ile ortaya çıkar. Bakteriyemi, ani ortaya çıkan kırgınlık, kas ağrıları, halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı ve ateş nöbetleri ile karakterizedir. Bu durum endokardite, daha sıklıkla da derinin (Basiller angiomatosis, Şekil 38-1), subkutan doku ve kemiğin vasküler proliperatif hastalığına yol açar. Vasküler lezyon çok sayıda kanla dolu nodüller şeklinde görülür. Siper ateşinde olduğu gibi, bu hastalığın vektörü insan biti olabilir. Hastalık esas olarak kişisel temizlikleri standartların altında yer alan evsizlerle sınırlıdır.

B.henselae'da basiller angiomatozisden sorumludur. Ancak temelde deri, lenf modu ve karaciğer **(peliosis hepatit)** ya da dalak

Kutu 38–1. Çeşitli Klinik Olarak Önemli Gram - Negatif Çomaklar

Organizma	Tarihi Kökeni
Bartonella	*Bartonella, B. bacilliformis* tanımlayan *Barton*'un ismine atfen
B. bacilliformis	*bacillus* "çomak"; *forma*, "forum" (çomak-forumlu)
B. hanselae	*hensel*, bu organizma ile çalışan *D.M. Hensel* ismine atfen
B. quintana	quintana, "beşinci" (5 günlük ateşi belirtir)
Cardiobacterium hominis	*cardia*, "kalp"; *bakterion*, "küçük çomak"; hominis "insan" (İnsanda endokardite neden olan bakteriyi belirtmesi sonucuyla)
Capnocytophaga	*carpo*, "duman"; cytophaga, "yiyen" (üremede CO_2 ihtiyacının, duman yiyen olarak yazılmasıdır.
Streptobacillus moniliformis	*streptos*, "çevrilmiş" ya da "yuvarlatılmış"; *bacillus*, "çomak"; monile, "gerdanlık"; forma, "form" (bakterinin pleomorfik yapısına gönderme yapan dizilmiş basil şeklini belirtir.

Kutu 38–2. Klinik Özetler

Bartonella bacilliformis

Carrion hastalığı: Hastalık akut ateşli bir tabloya, derin anemi **(Oroya ateşi)** eşlik eder, kronikleşerek kutanöz kanlı nodüller **(verruga peruana)** gelişir.

Bartonella quintana

Siper ateşi: Hastalık ciddi baş ağrısı, ateş, halsizlik ve uzun kemiklerde ağrı ile karakterizedir. Ateş 5 gün aralar ile tekrarlar

Basiller angiomatosis: İmmün baskılanmış hastaların vasküler proliferatif hastalığıdır; deri, subkutan doku ve kemikleri tutar.

Subakut endokardit: Endokardın hafif ama ilerleyici enfeksiyonudur.

Bartonella henselae

Basiller angiomatosis: Yukarıdaki gibidir, yalnızca temel olarak deri,lenf nodu ya da karaciğer ve dalak tutulumu vardır.

Subakut endokardit: Yukarıdaki gibidir

Kedi tırmığı hastalığı: Kedi tırmığı sonrası kronik bölgesel lenfadenopati

Cardiobacterium hominis

Subakut endokardit: Yukarıdaki gibidir

***Capnocytophaga* türleri**

Fırsatçı enfeksiyonlar: Çeşitli enfeksiyonlar, periodontitis, bakteriyemi ve endokardit (Disgonik fermenter 1 tür, DF-1), köpek ya da kedi ısırığı yaraları (DF 2 türleri)

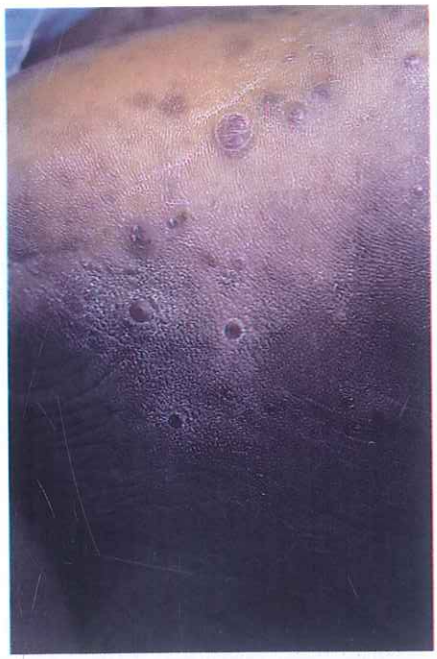
Streptobacillus moniliformis

Sıçan ısırığı ateşi: Düzensiz ateş, baş ağrısı, titreme, miyalji ve artralji ile kemirici ısırığı birliktedir; kontamine su veya gıda ile bakteri alınması farenjit ve kusmaya neden olur.

(splenik peliosis) etkilenir. Bu farklı organların tutulma nedeni bilinmemektedir. *B. henselae, B. quintana* gibi subakut endokardite de neden olabilir. *B. henselae*'nin rezervuarı kediler ve bunların pireleridir. Bakteri, kedigillilerin orofarinksinde asemptomatik olarak taşınır ve özellikle genç veya yabani kedilerde geçici bakteriyemi yapabilir. *B. henselae* kedilerle temas sonrası bulaşan diğer bir hastalıktan sorumludur (çizik, ısırık, feçes ile bulaşmış kedi piresiyle temas): **kedi tırmığı hastalığı.** Tipik olarak, kedi tırmığı hastalığı, temasta bulunulan alana açılan lenf nodunda **kronik bölgesel lenfademopati** ile karakterize, iyi seyirli çocukluk çağı enfeksiyonudur. Bakterinin lenf nodu dokusunda görülebilmesine rağmen, kültür genelde negatif bulunur. Kesin tanı, karakteristik seyire ve serolojik olarak yeni geçirilmiş enfeksiyon gösterilmesine dayanılarak konur. Kültür faydalı değildir. İmmünitesi yeterli hastalarda oluşan şiddetli hücresel immün cevap nedeniyle dokularda az sayıda organizmanın bulunması bu durumun nedenidir. Buna karşın, *B.henselae*, immün baskılanmış bireylerde kültür 3 hafta veya daha fazla inkübe edilirse, kronik bakteriyemisi olan hastaların kanından izole edilebilir. (Şekil 38-2)

Klinik Olgu 38–1. *Bartonella*'nın Neden Olduğu Ateş ve Bakteriyemi

Sater ve ark. (N Engl J Med 3323; 1587-93, 1990) HIV ile enfekte bir hastada ilk kez *Bartonella henselae* enfeksiyonunu tanımlamışlardır. HIV ile ileri derece enfekte 31 yaşındaki bir erkek hasta yüksek ateş, titreme, teleme ve kilo kaybı göstermektedir. Kan kültürleri 2 günlük inkübasyon sonrası negatiftir. Oral antibiyoterapiye başlangıçdaki cevaba karşın ateş 2 hafta sonra tekrarlar. Hasta pansitopeniktir ve karaciğer enzimleri yüksektir. Bilgisayarlı tomografide sadece hepatomegali saptanabilmiştir. Kan kültüründen 2 haftayı aşan bir inkübasyonu takiben gram negatif basiller izole edilene kadar tüm tanısal testler negatif bulunmuştur. Sonraki çalışmalarla, etkenin yeni tanımlandığını ve adının *B.henselae* olduğunu tespit etmişlerdir. Hasta parenteral eritromisin ile tedavi edilmiş, tekrarlayan ateşlere karşın kültür negatifleşmiştir. Bu hasta HIV ile enfekte olanların bu organizmaya duyarlı olduklarının, hastalığın ortaya çıkışını ve uzanmış seyrini göz önüne sermektedir.



Şekil 38–1. *Bartonella henselae*'nın neden olduğu basiller angromatozise ait deri lezyonları. *(Cohen J, Povderly WG: Ingectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'ten alınmıştır.)*

B. bacilliformis enfeksiyonlarının tedavisi oral kloramfenikol, doksisiklin ya da rifampindir. Oral eritromisin ya da doksisiklin, diğer *Bartonella* enfeksiyonlarının tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Tedavi olarak reçete edildiğinde kedi tırmığı hastalığında tedavi değeri tartışmalı olmasına rağmen, azitromisinde seçilecek ilaçlardandır. Penisilinaz dirençli penisilinler, 1. kuşak sefalosporinler ve klindamisin invitro olarak *Bartonella*'ya karşı aktif olarak görülmez. HIV ile enfekte hastaların *Mycobacterium avium* enfeksiyonuna karşı proflaktik olarak azitromisin veya klaritromisin kullanmalarından dolayı bu hastalarda Bartonella enfeksiyonlarının insidansı geçtiğimiz yıllarda düşmüştür.

Şekil 38–2. *B. hanselae* kanlı agarda üremesi; iki tip koloni morfolojisi *(Cohen J, Povderly WG: Ingectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'ten alınmıştır.)*

Cardiobacterium

Cardiobacterium hominis ismi bakteriye insanlarda endokardite neden olduğu için verilmiştir. Bu bakteriler hareketsiz, fakültatif anaerob ve tipik olarak ufak (1x1-2µm) pleomorfik, gram negatif yada gram-değişken çomaklardır. Bakteri fermentatif, oksidaz pozitif ve katalaz negatiftir.

Sık olmamakla birlikte, **endokardit** *C. hominis*'in insanlarda primer olarak yaptığı hastalıktır (Klinik Olgu 38-2). Bu organizmanın düşük virülansı ve invitro yavaş üremesi nedeniyle birçok enfeksiyon bildirilememekte veya tanı konamamaktadır. *C. hominis* endokarditli hastaların çoğunda **daha önceden var olan bir kalp hastalığı** vardır veya oral bir hastalık hikayesi ya da klinik semptomların gelişmesinden önce dental bir işlem söz konusudur. Organizma kana orofarinksden giriş yapabilir, hasarlı kalp dokusuna tutunur ve sonra burada yavaşça çoğalır. Hastalığın seyri tesadüfi ve subakuttur; hastalar tıbbi yardım istemeden önce aylar boyunca tipik semptomlar gösterir (yorgunluk, halsizlik ve düşük ateş gibi). Komplikasyonlar nadirdir ve uygun antibiyotik tedavisi ile tam olarak iyileşme yaygındır.

Kan kültürlerinde *C. hominis* izolasyonu endokardit tanısını kesinleştirir. Organizma kültürde yavaş ürer, üremenin sağlanabilmesi 1 hafta ya da daha uzun zaman alır. *C. hominis* sıvı kültürlerde kümelenmiş olarak görünerek kolayca ayırt edilebilir. Organizmanın üreme koşulları olarak CO_2'den zengin ve nemli ortamda bulunan agarda, 2 günlük inkübasyon sonrası kanlı yada çukulata besiyerinde iğne başı (1mm) koloniler olarak görülür. Organizma diğer gram negatif çomakların ürediği ortamlar ve McConkey agarda üremez. *C.hominis* üreme özellikleri

Klinik Olgu 38–2. *Cardiobacterium* Endokarditi

Hoover ve ark. (Ann. Intern Med 142 (3):229-230,2005) ilk olarak *Cardiobacterium valvarum* (*Cardiobacterium* cinsi içinde yeni tanımlanmış bir tür) ile enfekte bir hastayı bildirmişlerdir. Hasta 46 yaşında bir erkek olup bir aydan fazla süren anoreksi ve yorgunluk tariflemektedir. Semptomlar diş çekimini takiben 2 hafta sonra gelişmiştir. Fizik muayenesinde yorgunluk, alt eksremitelerde ödem ve kalpte yeni ortaya çıkmış üfürüm dikkat çekiyordu. Akciğer grafisinde iki taraflı plevral efüzyon gözlendi. Tüm kan kültürlerinde 24 saatlik süre sonunda, *C. valvarum* olarak tanımlanan gram-negatif pleomorfik çomaklar üretildi. Hastanın sorunun çözülmesinde, aort kapağı yapay kapak ile değiştirilme işlemi uygulandı ve 4 hafta süreyle seftiriakson ile tedavisi edildi. İzlemlerinde hastanın tamamen iyileştiği kaydedildi. Bu olgu, *Cardiobacterium* endokarditinin subakut görünümünü ve genelde hastanın başarıyla taburcu olabileceğini göstermektedir. Bu olguda ilginç olan, genelde bulunmasına karşın, bu hastanın önceden bir kalp hastalığı öyküsünün olmamasıdır.

mikroskobik görünüm ve biyokimyasal reaksiyonlarıyla kolayca tanımlanır.

C. hominis birçok antibiyotiğe duyarlıdır ve enfeksiyonların çoğu 2-6 haftalık **penisilin veya ampisilin ile** başarıyla tedavi edilir. (Ancak penisilin-dirençli suşlar bildirilmiştir). Kalp hastalığı olan kişiler endokarditinde, iyi ağız hijyeninin sağlanması ve dental işlemler yapılacağında antibiyotik proflaksisi uygulanarak korunabilirler. Proflaksisi de uzun etkili penisilinler faydalıdır, fakat *C. hominis*'in genellikle dirençli olduğu eritromisin kullanılmamalıdır.

Capnocytophaga ve Dybgonomonas

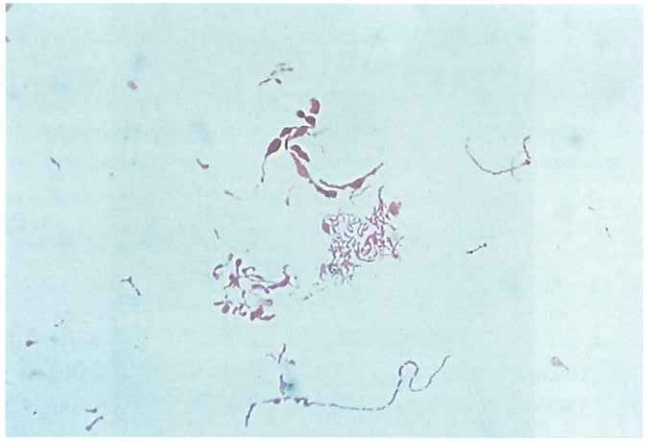
Capnocytophaga cinsi üyeleri filamentöz, CO_2 varlığında anaerobik ve aerobik olarak üreyebilen gram-negatif çomaklardır. Bu cins iki gruba ayrılır: (1) Disgonik fermenter 1 (DF-1), beş tür ve (2)) Disgonik fermenter 2 (DF-2), iki tür. DF-1suşları insan orofarinksine kolonize olur periodontit, septisemi (özellikle splemektomi yapılan veya siroz gibi hepatit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda), nadiren endokatitle birlikte saptanır. DF -2 suşları kedi ve köpeklerin oral kavitelerinde kolonize olur ve ısırık yaralarında bulunurlar. Üç türü içeren üçüncü bir grup bu cinsten, yeni oluşturulan ***Dysgonomonas*** cinsine aktarılmıştır. Bu bakteriler immün baskılanmış bireylerde gastroenteritlerle saptanır.

Capnocytophaga başlangıçta kültürde yavaş ürer, kanlı agarda kolonilerin görülmesi 2 ya da daha fazla gün alır. Bakteri hücreleri uzundur ve uçları incelenerek sonlanır (fusiform şeklinde). Bazı *Capnocytophaga* suşlarının beta-laktamaz üretmesi nedeniyle, tedavide **amoksisilin-klavulonat** gibi β-laktam + β-laktamaz inhibitörü kombinasyonları önerilir. Bazı suşlarda florokinolonlara direnç bildirilmiştir ve çoğu aminoglikozidlere dirençlidir.

Streptobacillus

Streptobacillus moniliformis, sıçan ısırığı hastalığı etkeni, uzun, ince (0,1-0,5 x 1-5 µm), gram negatif çomaktan eski kültürlerde zayıf boyanan ve pleomorfik görünümlere değişen morfolojidedir. Granüller, yuvarlak şişlikleriyle boncuk dizisi görünümü ve oldukça uzun filamentoz yapılar izlenebilir. (Şekil 38-3)

Streptobacillus sıçanların ve diğer küçük kemiricilerin orofarinkslerinde, yine bunlarla beslenen hayvanlarda (kedi, köpek gibi) geçici olarak bulunabilir. İnsan enfeksiyonları **kemiricilerin ısırığı** (**sıçan ısırığı ateşi**, Klinik Olgu 38-3) ya da çok daha az olarak kontamine yiyecek ve suların tüketilmesi (**Haverhill ateşi**) sonucudur. Birleşik Devletlerdeki sıçan ısırığı



Şekil 38–3. Gram boyama ile *Streptobacillus moniliformis*; pleomorfik sekiller ve kolonsu şişlikler.

ateşi olgularının çoğu ev hayvanı olarak sıçan besleyen çocuklarda, laboratuvar çalışanlarıda ve pet dükkanlarında çalışanlarda görülür. Sıçan ısırığı ateşi 2-10 günlük inkübasyon süresini takiben ani olarak başlar; düzensiz ateş, baş ağrısı, titreme, kas ağrısı ve dolaşıcı tipte çoklu eklem ağrısı (poliartralji) ile karakterizedir. Birkaç gün içinde makulopopüler veya peteşial döküntü gelişir ve ellere ve ayaklara doğru yayılır. Bu hemorajik döküntüsü olan hastada yakınlarda sıçan ısırığı öyküsü ve dolaşıcı poliartralji tanıyı koydurur. Etkili antibiyotikler uygulanmazsa, sıçan ısırığı ateşi %10 mortalite ile gider. Etkili tedaviye rağmen bazı hastalarda poliartralji, yorgunluk ve yavaş çözülen döküntü vardır. *S. moniliformis* birçok antibiyotiğe duyarlıdır; **penisilin** (hücre duvarı olmayan formların karşı etkisizdir) ve **tetrasiklin**.

Streptobacillus enfeksiyonlarının laboratuvarda doğrulanması güçtür. Kan ve eklem sıvısı toplanmalı ve laboratuvar *S. moniliformis* açısından uyarılmalıdır; organizma üremek için %15

Klinik Olgu 38–3. Sıçan Isırığı Ateşi

Irvine, (Clin Microbiol Newsl 28:15-17, 2006) 60 yaşında bir adamda sıçan ısırığı ateşi tanımlamıştır. Hasta ateş, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı yakınmaları ve her iki elde püstüler lezyonlarla hastaneye başvurmuştur. Sepsis tanısı konmuş, kan, BOS ve lezyonlardaki pürülan materyalden örnek alınmıştır. BOS incelemesinde lenfosit hakimiyeti varken Gram boyamada bakteri görülmemesi aseptik menenjiti belirtmiştir. Pürülan materyalden yapılan Gram boyamada pleomorfik gram negatif çomaklar görülmüştür. Kan ve yara kültürlerinde üç günlük inkübasyondan sonra bakteri üremiştir. Kan kültüründe sıvı besiyerinde organizma kümeler yaparak ürediğinde ekmek topakları görünümü vermiştir. Daha sonra bakteri *Streptobacillus moniliformis* olarak tanımlanmıştır. Hasta penisilinle tedavi edilmiş ve 24 saat içinde ateş düşmüş, bilinç açılmıştır. Tam bir özgeçmiş alındığında hastanın evde yılan beslediği ve onu farelerle beslediği öğrenilmiştir. Her ne kadar bir fare ısırığı hatırlamasa da elindeki sıyrıklarla kemiricinin teması enfeksiyonun gelişmesi için yeterlidir.

kanlı, %20 at ya da dana serumlu veya %5 asit mayisi ile zenginleştirilmiş besiyerinde üreyebilir. *S.moniliformis* yavaş ürer ve izolasyonu en az 3 gün alır. Sıvı besiyerinde ürediğinde, baloncuklar formunda ufak, düzgün koloniler şeklinde belirir, hücre duvarı olmayan formlarda tipik sahanda yumurta görünümdedir. Organizmayı tanımlamak zordur, glukoz ve diğer bazı karbonhitradlardan asit oluşturan bir kısma karşın, göreceli olarak inaktif olması bunun nedenidir. İzolatları tanımlamada en kullanışlı metod 16s rRNA geninin sekanslanmasıdır.

Olgu Çalışması ve Sorular

Daha önce sağlıklı olan 12 yaşındaki bir kızda yavaşça büyüyen aksiler lenf nodu gelişmiştir. Hastalığın gelişmesinden bir hafta önce, ufak bir kedi ile oynarken tırmalanmıştır. Doktoru tanı olarak kedi tırmığı hastalığını düşünmüştür.

1. Bu tanıyı doğrulamak için en duyarlı test hangisidir.
2. *Bartonella quintana* ve *Bartonella henselae* hangi enfeksiyonlara yol açar? Bu enfeksiyonların epidemiyolojik farkları nasıldır?
3. Hangi enfeksiyonlara *Cardiobacterium* ile *Streptobacillus* neden olur?

Kaynakça

Agan BK, Dolan MJ: Laboratory diagnosis of *Bartonella* infections. Clin Lab Med 22:937-962, 2002.

Anderson B, Neuman M: *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 10:203-219, 1997.

Elliott S: Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. Clin Microbiol Rev 20:13-22, 2007.

Koehler J, et al: Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 337:1876-1883, 1997.

Koehler J, et al: Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. Clin Infect Dis 37:550-666, 2003.

La Scola B, Raoult D: Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: A 5-year experience (1993 to 1998). J Clin Microbiol 37:1899-1905, 1999.

Malani A, et al: *Cardiobacterium hominis* endocarditis: Two cases and a review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:587-595, 2006.

Maurin M, Raoult D: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections. Clin Microbiol Rev 9:273-292, 1996.

Metzkor-Cotter E, et al: Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease. Clin Infect Dis 37:1149-1154, 2003.

Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson B: The role of the host immune response in pathogenesis of *Bartonella henselae*. DNA Cell Biol 22:431-440, 2003.

Spach D, et al: *Bartonella (Rochalimaea)* species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis. Clin Infect Dis 20:1044-1047, 1995.

Zeaiter Z, et al: Phylogenetic classification of *Bartonella* species by comparing groEL sequences. Int J Syst Evol Microbiol 52:165-171, 2002.

39

Clostridium

Çeviren: Gönül Aslan

Eskiden, endospor oluşturma kabiliyetine sahip bütün anaerobik, gram pozitif çomaklar *Clostridium* cinsinde yer almaktaydı. Bu cins endospor varlığı, çok sıkı olan anaerobik metabolizması, sülfatı sülfite dönüştürme yeteneği ve gram pozitif hücre duvar yapısı olmak üzere dört özelliği ile tanımlanmaktadır. Bu geniş sınıflandırma şemasına rağmen, bu cinsin klinik olarak önemi olan bazı üyeleri yanlış sınıflandırılabilir. Sporlar sadece bazı türlerde nadiren gösterilmiştir (*Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*), bazı türler aerotölerandır ve hava ile temas halinde agar besiyerinde üreyebilmektedir (örn. *Clostridium tertium*, *Clostridium histolyticum*) ve bazı klostridyumlar sürekli olarak gram negatif boyanırlar (örn. *Clostridium ramosum*, *Clostridium clostridioforme*). Bir izolatın *Clostridium* cinsinde sınıflandırılması için kullanılan geleneksel yöntemler; sporların gösterilmesine, anaerobik ortamda optimal büyümeye, kompleks biyokimyasal reaktivite paternine ve karakteristik uçucu yağ asitlerinin gaz kromatografi ile tespitine dayanan tanısal testlerin kombinasyonuna dayanmaktadır. Bazı türlerin klinik olarak önemli izolatların birçoğunu oluşturmasıyla birlikte bu metotlarla 191 tür tanımlanmıştır (Tablo 39–1). Gen sekanslama tekniklerinin kullanılması ile bu heterojen topluluğu oluşturan organizmaların yeni cins temsil eden uygun birkaç gruba yeniden düzenlenmesi beklenmektedir. Bununla birlikte klinik olarak önemli birçok *Clostridium* türü homoloji grup I içinde toplanmıştır ve *Clostridium* cinsinde yer almaya devam edecektir.

Bu mikroorganizmalar toprak, su ve kanalizasyonda bulunmaktadır ve insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinin normal mikrobiyal flora üyesidir. Birçok klostridyum üyesi zararsız saprofittir, ancak bazıları **tetanoz** (*C. tetani*), **botulizm** (*Clostridium botulinum*, *Clostridium baratii*, *Clostridium butyricum*), miyonekroz veya **gazlı gangren** (*C. perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, *C. histolyticum*) ve **diyare** ve **kolit** (*C. perfringens*, *Clostridium difficile*) gibi hastalıklara sebep olduğu açıkça belgelenmiş bir hikayesi olan, iyi bilinen insan patojenleridir. Günümüzde görülen enfeksiyonların çoğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, besin zehirlenmeleri ve antibiyotik ile ilişkili diyare ve kolittir. Klostridyumların hastalığa sebep olmalarındaki dikkat çekici kapasiteleri (1) spor oluşturmalarından dolayı elverişsiz ortam şartlarında canlı kalabilme yetenekleriyle (2) besin açısından zengin, oksijenden yoksun ortamda hızlı üremeleriyle ve (3) birçok histolitik toksin, enterotoksin ve nörotoksin üretmeleriyle alakalıdır. Bu cinsteki en genel veya önemli insan patojenlerinden bu bölümde söz edilecektir (Kutu 39–1).

Clostridium perfringens (Kutu 39–2)

Fizyoloji ve Yapı

C. perfringens basit kolonizasyon ile ilişkili olabilir ya da hayatı tehdit eden hastalıklara sebep olabilir. *C. perfringens* büyük (0.6–2.4 x 1.3–19.0 µm), dikdörtgen şeklinde, sporları *in vivo* ya da *in vitro* kültür sonrası nadiren gözlenen gram pozitif çomaktır (Resim 39–1). Bu organizma birkaç hareketsiz klostridyumdan birisidir, fakat laboratuvar kültüründe (hareketli organizmaların üremesine benzeyen) **hızla yayılarak üremesi** karakteristiktir (Resim 39–2). Organizmanın laboratuvarda identifikasyonunun yapılabilmesini sağlayan özellikleri doku ve kültürde hızla büyümesi, hemolitik ve metabolik olarak aktif olmasıdır. *C. perfringens* tarafından bir veya daha çok "büyük öldürücü" toksin (alfa, beta, epsilon ve iota toksinleri) üretimi izolatların alt bölümlere (A'dan E'ye) ayrılmasında kullanılır.

Patogenez ve İmmünite

C. perfringens kendiliğinden iyileşen gastroenteritten çok erken tıbbi müdahale alan hastalarda bile yüksek ölüm oranı ile ilişkili kuvvetli doku hasarına (örn. klostridyal miyonekroz) kadar olan spektrumda hastalığa neden olabilir. Bu patojenik özellik, bu organizma tarafından üretilen öncelikle en az 12 toksin ve enzime

Tablo 39–1. Patojenik Klostridyumlar ve İnsan Hastalıkları ile İlişkileri*

Organizma	İnsan Hastalıkları	Sıklık
C. difficile	Antibiyotik ile ilişkili diyare, pseudomembranöz kolit	Yaygın
C. perfringens	Yumuşak doku enfeksiyonları (örn.; selülit, süpüratif miyozit, miyonekroz, gazlı gangren), gıda zehirlenmesi, nekrotizan enterokolit, septisemi	Yaygın
C. septicum	Gazlı gangren, septisemi	Yaygın değil
C. botulinum	Botulismus	Yaygın değil
C. tetani	Tetanoz	Yaygın değil
C. tertium	Fırsatçı enfeksiyonlar	Yaygın değil
C. baratii	Botulismus	Nadir
C. butyricum	Botulismus	Nadir
C. clostridioforme	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir
C. histolyticum	Gazlı gangren	Nadir
C. innocuum	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir
C. novyi	Gazlı gangren	Nadir
C. sordellii	Gazlı gangren, septik şok sendromu	Nadir
C. sporogenes	Fırsatçı enfeksiyonlar	Nadir

** Diğer klostridyum türleri insan hastalıkları ile ilişkilidir, fakat öncellikle fırsatçı patojenlerdir. Ayrıca, bazı türler (örn.; C. clostridioforme, C. innocuum, C. ramosum) yaygın olarak izole edilmektedir, ancak nadiren hastalık ile ilişkilidirler.*

Kutu 39–1. Önemli Klostridyumlar

Organizma	Tarihsel Köken
Clostridium	*closter*, Latince "iğ şeklinde" anlamında
C. botulinum	*botulus*, Latince "sucuk" (ilk büyük salgın, yetersiz dumanlanmış sucuk ile ilişkilidir)
C. difficile	*difficile*, "difficult-zor" (izolasyon ve üretme zorluğu, organizmanın oksijene karşı aşırı duyarlılığından kaynaklanmaktadır)
C. perfringens	*perfringens*, Latince "yarıp geçmek" (oldukça invaziv doku nekrozu ile ilişkilidir)
C. septicum	*septicum*, "putrefaksiyon-kokuşma" (sepsis ve yüksek mortalite ile ilişkilidir)
C. sordellii	*sordellii*, bu organizmayı ilk kez tanımlayan bakteriyolog *Sordellii*'nin adı
C. tertium	*tertium*, "third-üçüncü" (tarihsel olarak, savaş yaralarında izole edilen en yaygın üçüncü anaerob bakteri)
C. tetani	*tetani*, "tension-gerilme" ile ilişkili, organizma kas spazmları ile tanımlanır

bağlıdır. En önemli toksin olan ve *C. perfringens*'in beş tipi tarafından da üretilen **alfa toksin**; eritrositleri, trombositleri, lökositleri ve endotelyal hücreleri parçalayan lesitinaz (fosfolipaz C) yapısındadır. Bu toksin ağır hemolize, artan vasküler permeabiliteye ve kanamaya (trombosit yıkımı ile artmaktadır), doku yıkımına (miyonekrozda olduğu gibi), hepatik toksisiteye ve miyokardiyal fonksiyon bozukluklarına (bradikardi, hipotansiyon) neden olabilir. Alfa toksinin büyük miktarı *C. perfringens* tip A tarafından üretilmektedir. Beta toksin bağırsak hareketlerinin yavaşlamasından, nekrotik lezyon oluşumu ile mukoza kaybından ve nekrotizan enteritin (**enteritis necroticans, pig-bel**) ilerlemesinden sorumludur. Bir protoksin olan **epsilon toksin**, tripsin tarafından aktive edilir ve gastrointestinal duvar vasküler permeabilitesini artırır. Dördüncü büyük ölümcül toksin olan **iota toksin**, *C. perfringens* tip E tarafından üretilir. Bu toksinin nekrotik aktivitesi vardır ve vasküler permeabiliteyi artırır.

C. perfringens **enterotoksini** öncelikle tip A tarafından üretilir. Isıya dayanıksız toksin pronaz enzimine duyarlıdır. Tripsine maruz kalması toksin aktivitesini üç kat artırır. Enterotoksin vejetatif hücreden spor formuna geçiş fazı sırasında üretilir ve hücreler spor oluşumunun son basamağına geçerken oluşan sporlar ile salınır (**sporülasyon**). İnce bağırsaktaki alkali ortam sporulasyonu teşvik eder. Salınan enterotoksin ileum (öncelikle) ve jejunumda ince bağırsak epitelinin fırça kenar membranındaki reseptörlere bağlanırken duodenumda bağlanmaz. Hücre membranına toksin girişi membran permeabilite değişimine, sıvı ve iyon kaybına neden olur. Enterotoksin ayrıca T lenfosit aktivitesini uyaran süper antijen gibi rol oynar. Enterotoksin ile daha önceden karşılaşmayı gösteren antikorlar genellikle yetişkinlerde bulunur ve koruyucu değildir.

Epidemiyoloji

C. perfringens tip A genellikle insan ve hayvanların intestinal bölgelerinde yaşar ve özellikle **dışkı ile kontamine su ve toprak** olmak üzere doğada yaygın olarak bulunur (Kutu 39–2). Sporlar elverişsiz çevre koşullarında oluşturulur ve uzun süre canlı kalabilirler. B'den E'ye kadar olan tipler toprakta canlı kalamaz, ancak bazen insanların ve daha ziyade hayvanların bağırsaklarında kolonize olurlar. ***C. perfringens* tip A** yumuşak doku enfeksiyonları, besin zehirlenmesi ve primer septisemiyi içeren birçok insan enfeksiyonundan sorumludur. *C. perfringens* tip C insanlar için önemli olan bir başka enfeksiyon olan **nekrotizan enteritten** sorumludur.

Kutu 39–2. Özet: *Clostridium perfringens*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Organizmalar, kültürde ve hastalarda hızla çoğalır.
Kan hücrelerinin lizisine ve doku yıkımına neden olan birçok toksin ve enzim üretirler, bu da şiddetli sepsis, ağır hemoliz ve miyonekroza neden olur.
Ürettikleri ısıya duyarlı enterotoksin ince bağırsaktaki epitelyum hücrelerinde reseptörlere bağlanır, bu da sıvı ve iyon kaybına neden olur (sulu diyare).

Epidemiyoloji

Her yerde, her zaman bulunur; toprak, su, insan ve hayvanların bağırsak kanalında.
Tip A suşlar, birçok insan enfeksiyonundan sorumludur.
Yumuşak doku enfeksiyonları genelde, yaraların veya lokalize travmaların bakteriyel kontaminasyonu ile ilişkilidir.
Gıda zehirlenmesi, organizmanın çok sayıda üremesine izin veren 60°C'nin altında tutulan kontamine et ürünleri ile ilişkilidir.

Tanı

Gram ile boyanmış doku örneklerinde görülmeleri (geniş, gram-pozitif çomaklar).
Kültürde çabuk ürerler.

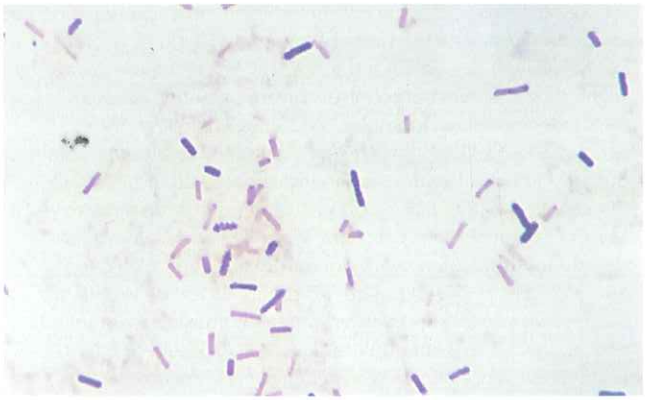
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Hızlı tedavi, şiddetli enfeksiyonlar için önemlidir.
Şiddetli enfeksiyonlar cerrahi debridman ve yüksek doz penisilin tedavisi gerektirmektedir.
Gıda zehirlenmesi durumunda, semptomatik tedavi yapılır.
Uygun yara bakımı ve profilaktik antibiyotiklerin akıllıca kullanımı birçok enfeksiyonu önlemektedir.

Klinik Hastalıklar (Kutu 39–3)

Yumuşak Doku Enfeksiyonları

C. perfringens'in neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonları; (1) selülit, (2) fasiit veya süpüratif miyozit ve (3) miyonekroz veya gazlı gangren olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. Klostridyum türleri yaralara veya sağlam deriye kolonize olabilmektedirler. Ayrıca



Şekil 39–1. Bir yara örneğinde *Clostridium perfringens*'in Gram boyası. Çomakların dikdörtgensel yapısı, çok sayıda dekolorize çomağın gram-negatif gibi görünmesi, kan hücrelerinin olmaması belirtilmiştir.

Şekil 39–2. Koyun kanlı agarda *Clostridium perfringens*'in üremesi. Düz, yayvan koloniler ve organizmanın hemolitik aktivitesi belirtilmiştir. *C. perfringens*'in muhtemel identifikasyonu, tam hemoliz zonu (teta toksini neden olmaktadır) ve daha geniş kısmı hemoliz zonunun (alfa toksin neden olmaktadır) tespit edilmesi ile karakteristik mikroskopik morfoloji ile birleştirilerek yapılır.

birçok *C. perfringens* suşu ve yara kültürlerinden izole edilen diğer klostridyum türleri klinik öneme sahip değildir. Ancak bu organizmalar yumuşak dokuda gaz oluşturarak **selüliti** (Şekil 39–3) de meydana getirebilmektedirler. Bu süreç kas yüzeyinde irin birikimi ile karakterize **süpüratif miyozite** kadar ilerleyebilmektedir, fakat kas nekrozu ve sistemik semptomlar yoktur.

Klostridyal miyonekroz, yaşamı tehdit eden bir hastalık olup, histotoksik klostridyumların bütün virülans özelliklerini göstermektedir. Hastalığın başlangıcı, travma veya cerrahi girişim ile klostridyumların dokuya girmesinden bir hafta sonra genellikle yoğun ağrının gelişmesi ile karakterizedir. Başlangıcı, hızla ilerleyen yoğun kas nekrozu, şok, renal yetmezlik ve ölüm takip eder. Kasların makroskopik incelemesinde cansız nekrotik doku gözlenmektedir. Dokuda bulunan gaz hızla bölünen bakterilerin metabolik aktivitesinden kaynaklanmaktadır (bu sebeple **gazlı gangren** olarak adlandırılmaktadır). Mikroskopik incelemede ise, bol miktarda dikdörtgen biçiminde, gram pozitif çomaklar gözlenmekte olup, inflamatuvar hücrelere rastlanmamaktadır (klostridyal toksinlerin lizisinden sonuçlanan). Klostridyal toksinler, tipik olarak yaygın hemoliz ve kanamaya neden olmaktadır. Klostridyal miyonekroza, en sık *C. perfringens* neden olmaktadır, ancak diğer türler (örn., *C. septicum*, *C. histolyticum* ve *C. novyi*) de bu hastalığa neden olabilmektedir.

Gıda Zehirlenmesi (Klinik Olgu 39–1)

Klostridyal gıda zehirlenmesi, nispeten yaygın ancak göz ardı edilen bir intoksikasyon olup, (1) kısa inkübasyon periyodu (8–24 saat), (2) abdominal kramplar ve sulu diyarenin görüldüğü, ancak ateş, mide bulantısı ve kusmanın olmadığı bir klinik görünüm ve (3) 24–48 saatte sonlanan bir klinik seyir ile karakterizedir. Hastalık, çok sayıda (10^8–10^9 organizma) tip A enterotoksini içeren *C. perfringens* ile kontamine et ürünlerinin (örn. sığır eti,

Kutu 39–3. Klostridyal Hastalıklar: Klinik Özetler

Clostridium perfringens

Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Selülit: Yumuşak dokuda, gaz oluşumu ile birlikte görünen lokalize ödem ve eritem; genellikle ağrısızdır.

Supuratif miyozit: Kas nekrozu veya sistemik semptomlar görülmeksizin, kas yüzeyinde pus-irin (supürasyon) birikimi

Miyonekroz: Kas dokusunun ağrılı, hızlı yıkımı; sistemik yayılması nedeniyle yüksek mortalite görülür.

Gastroenterit

Gıda zehirlenmesi: Abdominal kramplar ve ateşsiz sulu diyarenin hızlı başlaması, mide bulantısı veya kusma, kısa süreli, kendiliğinden sonlanan

Nekrotizan enterit: Abdominal ağrı ile birlikte jejunumun akut, nekrotizan yıkımı, kusma, kanlı diyare ve peritonit

Clostridium tetani

Generalize tetanoz: Kas sisteminin generalize spazmları ve şiddetli hastalık durumunda otonom sinir sisteminin karışması (örn.; kardiyak aritmi, kan basıncındaki dalgalanmalar, şiddetli terleme)

Lokalize tetanoz: Primer enfeksiyonun yerleştiği alan ile sınırlı kas sisteminin spazmları

Neonatal tetanoz: Göbek kesim yerinin primer Neonatal enfeksiyonu; çok yüksek mortalite

Clostridium botulinum

Gıda kaynaklı botulismus: İlk belirtileri bulanık görüş, ağız kuruluğu, kabızlık ve karın ağrısı; gevşek paralizi ile birlikte periferal kasların bilateral aşağı doğru ilerleyen zayıflığı

Bebek botulismusu: Başlangıçta spesifik olmayan semptomlar gözlenir (örn. kabızlık, güçsüz ağlama, gelişme geriliği), daha sonra ilerleyerek gevşek paralizi ve solunumun durması

Yara botulismusu: Klinik görünümü gıda kaynaklı hastalıkta olduğu gibidir, ancak inkübasyon periyodu daha uzun ve gastrointestinal semptomlar daha azdır.

İnhalasyon botulismusu: Botulinum toksininin inhalasyon yolu ile alınması ile semptomların başlaması daha hızlıdır (gevşek paraliz, pulmoner yetmezlik) ve yüksek mortalite ile seyreder.

Clostridium difficile

Antibiyotik ile ilişkili diyare: Akut diyare, antibiyotik tedavisinin başlamasından genelde 5–10 gün sonra gelişmektedir (özellikle klindamisin, penisilinler, sefalosporinler, florokinolonlar); kısa ve kendiliğinden sonlanabilir veya daha uzun sürebilir.

Pseudomembranöz kolit: *C. difficile*'nin neden olduğu çok ciddi bir hastalık, bol diyare, abdominal kramp ve ateş; kolonoskopi ile bütünlüğü bozulmamış kolon dokusunun üzerini kaplayan beyazımsı plaklar (pseudomembranlar) görülür.

tavuk, hindi) ağız yolu ile alınmasıyla olmaktadır. Kontamine gıdaların 60°C'nin altında (optimal 46°C) tutulması spor formlarının oluşmasına neden olur ve pişirme işlemlerine dayanıklı sporlar açılır ve sayıları çoğalır. Gıdaların hazırlandıktan sonra hızlı soğutulması, bu bakteriyel üremeyi engellemektedir.

Şekil 39–3. Klostridyal selülit. Klostridyumlar doku içine cerrahi girişimler veya travmatik yaralanmalar ile girebilmektedir. Bu hastada tibia kırığı meydana gelmiştir. Yaralanmadan 5 gün sonra, derisinde renk açılması meydana gelmiş, içi su dolu kabarcıklar ve nekroz gelişmiştir. Serosanguinöz eksuda ve subkutanöz gaz bulunmaktadır, ancak kas nekrozunun hiçbir bulgusu yoktur. Hasta sessiz bir şekilde iyileşmiştir. *(Lambert H, Farrar V (eds): Infectious Diesease Illustrated. London, Gower, 1982'den alınmıştır.)*

Alternatif olarak, gıdaları 74°C'ye kadar tekrar ısıtma, ısıya duyarlı enterotoksinin yıkılmasına neden olabilmektedir.

Nekrotizan Enterit

Nekrotizan enterit (enteritis necroticans veya **pig-bel)** nadir görülmektedir ve jejunumdaki akut nekrotizan süreç; akut

Klinik Olgu 39–1. *Clostridium perfringens* Gastroenteriti

Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), St. Patrick Günü kutlamalarında servis edilen salamura et ile ilişkili *C. perfringens* gastroenteriti salgını bildirmiştir (Morb Mortal Wkly Rep 43:137, 1994). Cleveland şehri, Sağlık Şubesi, bir hazır yemek dükkanından alınan salamura etleri yedikten sonra hastalanan 15 kişiden telefon almıştır. Salgın ilan edildikten sonra, 156 kişi de benzer hikaye ile sağlık şubesi ile temasa geçmiştir. Diyare öyküsüne ilaveten, %88'inde abdominal kramplar, %13'ünde şüpheli etin yenmesinden yaklaşık 12 saat sonra gelişen kusma yakınmasının bulunduğu belirtilmiştir. Yapılan incelemeler, bu hazır yemek dükkanının yaklaşık 600 kg çiğ ve tuzlanmış et satın aldığını ve 12 Mart'ta salamura etleri parçalara ayırarak 3 saat kaynattığı, oda ısısında soğutulduktan sonra dondurdukları açığa çıkartılmıştır. 16 ve 17 Mart'ta buzluktan etler çıkarılıp, 48,8°C'de ısıtıldıktan sonra servis yapılmıştır. Etlerden yapılan kültürde, her gramında $>10^5$ *C. perfringens* kolonisi üretilmiştir. Sağlık şubesi, etlerin pişirildikten sonra hemen servis edilmeyecek ise, hızla dondurularak soğukta saklanması gerektiğini bildirmiştir. Servis edilmeden önce ise, ısıya duyarlı enterotoksinin tahrip edilmesi için en az 74°C'de ısıtılması gerekmektedir.

abdominal ağrı, kusma, kanlı diyare, ince bağırsağın ülserasyonu, peritonit ve şoka neden olan intestinal duvarın perforasyonu ile karakterizedir. Bu enfeksiyonda, hastalardaki mortalite oranı %50'lere yaklaşmaktadır. *C. perfringens* tip C'nin ürettiği beta toksin bu hastalığın gelişmesinden sorumludur. Nekrotizan enterit, en sık Papua Yeni Gine'de görülmekle birlikte, diğer ülkelerden de sporadik vakalar bildirilmektedir. Hastalık az pişmiş, kontamine domuz etinin ısıya dirençli tripsin inhibitörü içeren tatlı patates ile yenmesi ile ilişkilidir. Bu inhibitör beta toksini tripsin inaktivasyonundan korumaktadır. Hastalığın diğer risk faktörleri çok sayıda organizmaya maruziyet ve malnütrisyondur (toksini inaktive edecek proteolitik aktivite azalışı ile).

Septisemi

C. perfringens ve diğer klostridyum türlerinin kan kültürlerinden izolasyonu tehlikeli olabilmektedir. Ancak, izolatların yarısından daha fazlası klinik olarak önemli olmayıp, geçici bakteriyemi veya büyük olasılıkla deriye kolonize olan klostridyumlar ile kültür kontaminasyonunu göstermektedir. İzolatın önemi, diğer klinik bulguların ışığı altında incelenmelidir. Ciddi enfeksiyonu olan (örn. miyonekroz, nekrotizan enterit) hastanın kanında *C. perfringens* izole edildiğinde, organizma tipik olarak şiddetli kanama ile ilişkilidir.

Laboratuvar Tanısı

Tedavinin hemen başlanması gerektiği için, klostridyal yumuşak doku hastalıklarının tanısında, laboratuvar sadece doğrulayıcı rol oynamaktadır. Klinik örneklerde, gram pozitif çomakların mikroskobik tespiti ve genelde lökositlerin olmayışı, oldukça faydalı bir bulgu olabilmektedir, çünkü bu organizmalar karakteristik bir morfolojiye sahiptirler. Ayrıca bu anaerob bakterilerin kültürü nispeten kolaydır. *C. perfringens* basit besiyerlerinde 1 gün veya daha az inkübasyondan sonra tespit edilebilmektedir. Uygun koşullar altında, *C. perfringens* her 8–10 dakikada bölünmektedir, bu yüzden katı besiyeri veya kan kültür şişelerinde üremeleri, inkübasyondan sadece birkaç saat sonra tespit edilebilmektedir. *C. perfringens*'in gıda zehirlenmesindeki rolü, gıdanın her gramında 10^5'den daha fazla veya hastalığın başlangıcındaki 1 gün içinde toplanan dışkının her gramında 10^6'dan daha fazla elde edildiğinde doğrulanmaktadır. İmmünoassay teknikleri, fekal örneklerde enterotoksinin tespiti için geliştirilmiştir, ancak kültür ve immunoassay teknikleri, klinik laboratuvarlarda bu hastalığın tanısında yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Süpüratif miyozit ve miyonekroz gibi *C. perfringens* yumuşak doku enfeksiyonları, agresif olarak **cerrahi debridman** ve **yüksek doz penisilin** ile tedavi edilmelidir. Hiperbarik oksijen tedavisi, bu enfeksiyonlarda kullanılmaktadır, ancak sonuçlar yetersizdir. Alfa toksine karşı antiserum ile tedavi de başarılı değildir ve artık mevcut değildir. Bütün bu terapötik çabalara rağmen, hastaların prognozu zayıftır ve mortalite %40 ile %100 arasında bildirilmektedir. Daha az ciddiyete sahip lokalize yumuşak doku enfeksiyonları penisilin ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

Klostridyal gıda zehirlenmesinde antibiyotik tedavisi gerekli değildir, çünkü kendiliğinden iyileşen bir hastalıktır (örn. diyare bağırsakları yıkayarak bakterileri dışarı atmakta ve normal bağırsak florası yeniden oluşmaktadır).

C. perfringens enfeksiyonlarından korunma ve kontrol, organizmanın her yerde bulunması sebebi ile zordur. Hastalık, organizmanın cansız dokuya girişini ve bakteriyel üreme için uygun anaerobik ortamın sürekliliğini gerektirir. Bu nedenle uygun yara bakımı ve profilaktik antibiyotiklerin akıllıca kullanımı hemen hemen birçok enfeksiyonu engelleyebilmektedir.

Clostridium tetani (Kutu 39–4)

Fizyoloji ve Yapı

C. tetani geniş (0.5–2 x 2–18 µm), hareketli ve sporlu bir çomaktır. Organizmanın oluşturduğu yuvarlak ve terminal yerleşimli spor, bakteriye davul tokmağı görünümünü vermektedir. *C.*

Kutu 39–4. Özet: *Clostridium tetani*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Organizma aşırı derecede oksijene duyarlıdır, bu da kültür ile tespit edilmesini zorlaştırmaktadır.
Primer virülans faktörü ısıya duyarlı bir nörotoksin olan tetanospazmindir ve sinaps inhibitörü olarak nörotransmitterlerin salınımını (örn.; gama-aminobütirik asit, glisin) bloke eder.
Hastalık kas spazmları ve otonom sinir sisteminin karışması ile karakterizedir.

Epidemiyoloji

Her yerde, her zaman bulunur; sporları birçok toprak tipinde bulunur, insan ve hayvanların gastrointestinal kanalına kolonize olabilir.
Sporlara maruziyet oldukça yaygındır, fakat hastalık aşı ve tıbbi bakıma ulaşmanın yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkeler dışında çok yaygın değildir.
Yetersiz aşı ile indüklenmiş immüniteli insanlar büyük risk taşımaktadır.
Hastalık immüniteyi indüklememektedir.

Tanı

Tanı klinik görünüme göre yapılmaktadır, laboratuvar testleri yapılmamaktadır.
Mikroskopi ve kültür duyarlı değildir, tetanoz toksini ve antikorlar tam olarak tespit edilememektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi; debridman, antibiyotik kullanımı (metronidazol), antitoksin globulini ile pasif immünizasyon ve tetanoz toksoidi ile aşılamayı gerektirmektedir.
Aşılama yolu ile koruma; üç doz tetanoz toksoidi ve ardından da her 10 yılda bir tekrarlarını içermektedir.

perfringens'den farklı olarak *C. tetani*'yi üretmek zordur. Organizma oksijen toksisitesine aşırı derecede duyarlıdır ve agarlı besiyerinde üreme tespit edildiğinde, tek tek koloni yerine, tipik olarak agar yüzeyini kaplayan bir film gibi görünmektedir. Etkenin proteolitik aktivitesi vardır, ancak karbonhidratları fermente edemez.

Patogenez ve İmmünite

C. tetani'nin vejetatif hücreleri oksijenle temas ettiğinde hızla ölmesine karşın, spor oluşumu organizmanın birçok elverişsiz koşulda canlı kalmasına izin vermektedir. *C. tetani*'nin en önemli özelliği iki toksin üretmesidir, bunlar; oksijene duyarlı hemolizin (**tetanolizin**) ve bir plazmid tarafından kodlanan ısıya duyarlı nörotoksindir (**tetanospazmin**). Plazmidin taşıdığı tetanospazmin geni, konjugasyon özelliği göstermediği için, toksik olmayan *C. tetani* suşları toksijenik şekle dönüşememektedirler. Tetanolizin serolojik olarak streptolizin O ve *C. perfringens* ve *Listeria monocytogenes* hemolizinleri ile ilişkilidir. Bu enzimin klinik önemi bilinmemektedir, çünkü oksijen ve serum kolesterolü ile inhibe edilmektedir.

Tetanospazmin üremenin durağan fazı sırasında üretilmekte olup, hücrenin lizisi ile salınmaktadır ve tetanozun klinik belirtilerinden sorumludur. Tetanospazmin (**A-B toksin**) 150.000-Da'luk tek bir peptit şeklinde sentezlenir, bu peptit hücre nörotoksin saldığında, endojen bir proteaz tarafından hafif (A-zinciri) ve ağır (B-zinciri) alt ünitelere ayrılır. Disülfit bağı ve nonkovalent kuvvetler bu iki zinciri bir arada tutar. Ağır zincirin (100.000-Da) karbonhidrat bağlayan domaini olan karboksi uç kısmı, motor nöronların yüzeyindeki spesifik silik asit resöptörlerine (örn.; polisialogangliositler) ve komşu glikoproteinlere bağlanır. Tam toksin molekülleri endozomal veziküller içindedir ve nöron aksonlarında taşınarak, omurilik motor nöronun gövdesine yerleşir. Bu konumda, endozom asidifiye hale gelir, bu durum ağır zincirin amino (N) uç domaininde konformasyonel değişikliklere neden olur ve bunu da zincirin endozom membranına insersiyonu ve hücre sitoplazmasına toksinin hafif zincirinin geçişi izler. Hafif zincir bir **çinko endopeptidaz** olup, nörotansmitterlerin geçişi ve salınmasına katılan kor proteinlerini ayırmaktadır. Özellikle tetanospazmin, glisin ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi **inhibitör nörotransmitterlerin salınmasını regüle eden proteinleri inaktive eder**. Bu da, **spastik felç** ile sonuçlanan motor nöronlarda eksitatör sinaptik aktivitenin regülasyonunun bozulmasına neden olur. Toksin bağlanması geri dönüşümsüzdür, bu sebeple iyileşme yeni aksonal uçların oluşup oluşmamasına bağlıdır.

Epidemiyoloji

C. tetani her yerde bulunan bir bakteridir. Verimli topraklarda bulunmaktadırlar ve insanlar ile birçok hayvanın gastrointestinal kanalında geçici olarak kolonize olmaktadırlar. *C. tetani*'nin vejetatif şekilleri oksijen toksisitesine aşırı derecede duyarlıdır, fakat organizmalar hızla sporlanmaktadır ve uzun süre doğada canlılığını sürdürmektedir. Hastalık, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), aşı ile indüklenen yüksek immünite nedeni ile nispeten nadir görünmektedir. Yıllık 40'dan daha az olgu bildirilmektedir ve hastalık öncelikle immünitesi azalmış yaşlı hastalarda meydana gelmektedir. Ancak tetanoz, aşılamanın yapılmadığı veya tıbbi uygulamaların zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde, halen birçok ölümden sorumludur. Dünya genelinde, mortalite oranı %30 ile %50 arasında seyreden, 1 milyondan fazla olgunun meydana geldiği tahmin edilmektedir. Ölümlerin en az yarısı yeni doğanlarda meydana gelmektedir.

Klinik Hastalıklar (Bakınız Kutu 39–3; Klinik Olgu 39–2)

Tetanozun inkübasyon periyodu, birkaç gün ile haftalar arasında değişmektedir. İnkübasyon periyodunun süresi, doğrudan primer yara enfeksiyonunun santral sinir sistemine olan uzaklığı ile ilişkilidir.

Generalize tetanoz en yaygın şeklidir. Çiğneme kaslarının felci (trismus veya çene kitlenmesi) birçok hastada görünen bulgudur. Karakteristik alaycı gülümseme **risus sardonicus** olarak bilinen yüz kaslarının sürekli kontraksiyonundan kaynaklanmaktadır (Şekil 39–4). Diğer erken bulgular; salya akıntısı, terleme, sinirlilik ve kalıcı sırt spazmıdır (**opistotonus**) (Şekil 39–5). Otonom sinir sistemi de daha ciddi durumlarda hastalığa karışmaktadır, bulgu ve semptomları; kardiyak aritmi, kan basıncında değişme, şiddetli terleme ve dehidratasyondur.

C. tetani hastalığının başka bir şekli **lokalize tetanoz** olup, primer enfeksiyon alanındaki kas sisteminde sınırlı kalan bir hastalıktır. Bir varyantı olan **sefalik tetanoz**da, primer enfeksiyon alanı baş kısmındadır. Lokalize tetanozlu hastaların tersine, sefalik tetanozlu hastaların prognozu çok zayıftır.

Neonatal tetanoz (tetanus neonatorum), tipik olarak göbek bağının kesildikten sonraki enfeksiyonu ile ilişkili olup,

Klinik Olgu 39–2. Tetanoz

Tetanozlu bir hastaya özgü tipik bir öykü bildirilmiştir (Morb Mortal Wkly Rep 51:613–615, 2002). 86 yaşında bir adam, 3 gün öncesinde bahçe işleri ile uğraşırken sağ elinde oluşan bir kıymık yarasının tedavisi için doktora gitmiştir. Hasta tetanoz toksoid aşısı veya tetanoz immünoglobulini (TIG) ile tedavi edilmemiştir. Yedi gün sonra, farenjit gelişmiş ve 3 gün sonra konuşma, yutma ve nefes alma güçlüğü ve çevreye uyum bozukluğu sebebi ile yerel bir hastaneye gitmiştir. Felç tanısı ile hastaneye kabul edilmiştir. Hastanedeki 4. gününde hastada boyun sertliği ve trakeostomi veya mekanik ventilasyonu gerektiren solunum yetmezliği gelişmiştir. Hasta yoğun bakım ünitesine gönderilmiş ve tetanoz klinik tanısı konmuştur. Tetanoz toksoid ve immünoglobulini ile tedaviye rağmen hasta hastaneye yatışından 1 ay sonra ölmüştür. Bu olgu, *C. tetani*'nin toprakta yaygın olarak bulunduğunu, oldukça küçük yaraları bile kontamine edebileceğini ve tedavi edilmeyen hastaların nörolojik hastalığının hızla ilerleyebileceğini göstermektedir.

Şekil 39–4. Tetanozlu bir hastada fasiyal spazm ve risus sardonicus. *(Cohen J, Powderly WG: Infectious Disease, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.)*

ilerleyerek generalize hale gelir. Bebeklerdeki mortalite %90'ı aşmaktadır ve yaşayanlarda ise gelişimsel defektler bulunmaktadır. Bu hastalık, hemen hemen sadece gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir.

Laboratuvar Tanısı

Tetanozun tanısı, diğer birçok klostridyal hastalıktaki gibi, klinik görünüme göre yapılmaktadır. *C. tetani*'nin mikroskopik tespiti veya kültürde üretilmesi faydalıdır, ancak sıklıkla başarısızdır. Hastalığa sadece birkaç mikroorganizma sebep olabileceğinden ve yavaş üreyen etkenin oksijenle teması sonucu hızla ölmesi nedeni ile kültür sonuçları tetanozlu hastaların sadece %30'unda pozitiftir. Toksinin hızla motor nöronlara bağlanması ve içine yerleşmesi nedeni ile hastalarda, bu tetanoz toksini ve toksine karşı oluşan antikorlar tespit edilememektedir. Organizma kültürde üretilir ise, izolatların toksin üretimi, farelerde tetanoz antitoksin nötralizasyon testi ile doğrulanabilmektedir (sadece halk sağlığı referans laboratuvarlarında gerçekleştirilen bir prosedürdür).

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tetanoz ile ilişkili mortalite son yüzyılda düzenli olarak azalmıştır ve ABD'nde tetanoz insidansındaki büyük azalma ile sonuçlanmıştır. Yüksek mortalite, yeni doğanlar ve inkübasyon periyodu 1 haftadan daha kısa olan hastalarda meydana gelmektedir.

Tetanozun tedavisi, primer yaranın (zararsız görünebilen) **debridmanı**, **metronidazol** kullanımı, insan tetanoz immünoglobulini ile **pasif immünizasyonu** ve tetanoz toksoid aşısı ile **immünizasyonu** gerektirmektedir. Yara bakımı ve metronidazol tedavisi toksin üreten vejetatif bakteriyi elimine etmektedir ve antitoksin antikorları serbest tetanospazmin moleküllerine bağlanarak etkili olmaktadır. Metronidazol ve penisilin *C. tetani*'ye karşı eşit aktiviteye sahiptir, ancak aynı tetanospazmin gibi penisilin de GABA aktivitesini inhibe etmektedir ve bu sebeple kullanılmaması gerekmektedir. Sinir sonlarına bağlanan toksin, antikorlardan korunmaktadır, bu nedenle toksik etkilerin, sinaptik taşınmanın normal regülasyonu onarılıncaya kadar semptomatik olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. Tetanoz toksoidinin üç doz serisi ile aşılama ve her on yılda bir yapılan ek doz, tetanozdan korunmada oldukça etkilidir.

Clostridium botulinum (Kutu 39–5)

Fizyoloji ve Yapı

Botulismusun etiyolojik etkeni olan *C. botulinum*, geniş (0,6–1,4 x 3,0–20,2 µm), nazlı (zor üreyen), spor oluşturan, anaerobik

Şekil 39–5. Tetanozlu bir çocuk ve sırt kaslarının sürekli spazmından kaynaklanan opistotonus. *(Emond RT, Rowland HAK, Welsby P: Colour Atlas of Infectious Disease, 3rd ed. London, Wolfe. 1995)*

Kutu 39–5. Özet: *Clostridium botulinum*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Yedi farklı botulinum toksin (A-G) üretilmektedir, hastalığa en çok tip A ve B neden olmaktadır, tip E ve F de insanlarda hastalık ile ilişkilidir.

Botulinum toksini, asetilkolin nörotransmitterlerinin salınımını engeller, böylece gevşek paralize neden olan periferal kolinerjik sinaplaslarda sinir iletimi bloke olur.

Epidemiyoloji

C. botulinum sporları dünyanın her yerinde bulunmaktadır.

ABD'nde botulismus vakaları oldukça az iken, gelişmekte olan ülkelerde yaygındır.

Bebek botulismusu ABD'nde diğer botulismus şekillerinden oldukça yaygındır.

Tanı

Gıda kaynaklı botulismusun tanısı, şüpheli gıdalarda veya hastanın serum, dışkı veya gastrik sıvısında toksin aktivitesi gösterildiğinde doğrulanmaktadır.

Bebek botulismusu, toksinin bebeklerin dışkı veya serumunda tespit edildiğinde veya organizmanın dışkıdan kültürü yapıldığında doğrulanmaktadır.

Yara botulismusu, toksinin hasta serumu veya yarasından tespit edildiğinde veya organizmanın yaradan kültürü yapıldığında doğrulanmaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi metronidazol veya penisilin, trivalan botulinum antitoksininin verilmesi ve solunum desteğini içermektedir.

Gıdalarda spor gelişmesi, gıdalardaki asit pH'nın yüksek şeker içeriği ile korunması (örn.; meyve reçelleri) veya gıdaları 4°C veya daha soğukta saklayarak engellenmektedir.

Toksin ısıya duyarlıdır ve bu nedenle gıdaların 60–100°C'de 10 dakika ısıtılması ile tahrip edilebilmektedir.

Bebek botulismusu kontamine toprağın ağız yolu ile alınması veya kontamine gıdaların (özellikle bal) tüketilmesi ile ilişkilidir.

çomakların heterojen bir grubudur. Bu bakteriler, fenotipik ve genetik özelliklerine göre dört alt gruba ayrılırlar ve tek bir tür içinde tarihsel olarak sınıflandırılmış kesin olarak dört ayrı tür bulunmaktadır. Antijenik olarak 7 ayrı botulinum toksini (A-G) tanımlanmıştır; insan hastalıkları tip A, B, E ve F ile ilişkilidir. Botulinum toksini üreten diğer klostridyum türleri; *C. butyricum* (tip E toksin), *C. baratii* (tip F toksin) ve *Clostridium argentinense* (tip G toksin)'dir.

Patogenez ve İmmünite

Tetanoz toksini gibi, *C. botulinum* toksini 150.000-Da büyüklüğünde projenitör protein (A-B toksin); **çinko-endopeptidaz** aktivitesine sahip küçük bir alt ünite (hafif veya A zinciri) ve büyük toksik olmayan bir alt ünite (ağır veya B zinciri) içermektedir. Tetanoz nörotoksininin tersine *C. botulinum* toksini sindirim kanalından geçiş sırasında nörotoksini koruyan toksik olmayan proteinler ile kompleks halindedir (bu tetanoz nörotoksini için gerekli değildir). Botulinum ağır zincirinin karboksi uç kısmı motor nöronların yüzeyindeki spesifik sialik asit reseptörlerine ve glikoproteinlere (tetanospazminin hedeflediklerinden farklı) bağlanır ve toksin moleküllerinin endositozunu sitümüle eder. Yine tetanospazminin tersine, botulinum nörotoksini nöromuskuler kavşakta kalmaktadır. Endozomun asidifikasyonu amino (N) ucunu sitümüle ederek, hafif zincirin ağır zincir aracılı salınımını gerçekleştirir. Botulinum endopeptidazı daha sonra periferal kolinerjik sinapslarda, **asetilkolin salınımını düzenleyen proteinleri inaktive ederek**, sinir iletimini bloke etmektedir. Asetilkolin kas eksitasyonu için gerekli olduğundan, botulismusun klinik görünümü **gevşek paralizi** ile sonuçlanır. Tetanozda olduğu gibi, botulismustan sonra fonksiyonların geri kazanılması, sinir uçlarının rejenerasyonunu gerektirmektedir.

Epidemiyoloji

C. botulinum, dünyanın her yerinde toprak ve su örneklerinde yaygın olarak izole edilmektedir. ABD'nde tip A suşları Mississippi Nehri'nin batısında özellikle nötral ve alkali topraklarda bulunmaktadır; tip B suşları en çok ülkenin doğu kesiminde zengin, organik topraklarda bulunmaktadır ve tip E suşları ise sadece batı topraklarında bulunmaktadır. ABD'nde *C. botulinum* toprakta yaygın olarak bulunmasına rağmen, hastalık yaygın değildir.

Botulismusun dört şekli tanımlanmıştır: (1) Klasik veya gıda kaynaklı botulismus, (2) bebek botulismusu, (3) yara botilismusu ve (4) inhalasyon botulismusu. ABD'nde **gıda kaynaklı botilismus** yıllık 30 olgudan daha az görünmektedir; çoğu ev tipi konserve gıdaların tüketimi (tip A ve B toksinleri) ve nadiren konserve balık tüketimi (tip E toksin) ile ilişkilidir. Gıda bozuk görünmeyebilir, ancak az miktarı bile tam bir klinik hastalığa neden olabilmektedir. **Bebek botulismusu** oldukça yaygındır (yıllık bildirilen vaka sayısı 100'den az olmasına rağmen) ve botulinum sporları ile kontamine gıdaların (bal, bebek süt tozu) tüketilmesi ve spor ile kontamine toprak ve tozun (şu an bebeklerin maruz kaldığı en yaygın kaynak) sindirim yolu ile alınması ile ilişkilidir. **Yara botulismusunun** insidansı bilinmemektedir, ancak hastalık çok nadirdir. **İnhalasyon botulismusu**, günümüz biyoterörizm çağındaki en büyük tehlikedir. Botulinum toksini, bir biyolojik silah olarak aerosolizasyon amacı ile konsantre edilmektedir. Toksinler bu şekilde alındığında, inhalasyon hastalığı hızla başlamaktadır ve yüksek mortalite ile seyretmektedir.

Klinik Hastalıklar (Kutu 39–3)

Gıda Kaynaklı Botilismus (Klinik Olgu 39–3)

Gıda kaynaklı botulismus hastalarında, kontamine gıdaların alınmasından 1–3 gün sonra, genelde baş dönmesi ve halsizlik

Klinik Olgu 39–3. Ticari Havuç Suyu ile Gıda Kaynaklı Botulismus

Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi, kontamine havuç suyu ile ilişkili gıda kaynaklı botulismus salgını bildirmiştir (Morb Mortal Wkly Rep 55:1098, 2006). Üç hasta, 8 Eylül 2006'da Washington-Georgia'da, kraniyal sinir felci ve solunum yetmezliği ile sonuçlanan aşağı doğru inen gevşek paralizi şikayeti ile bir hastaneye gitmiştir. Hastalar 3 gün önce ortak yemek yemişlerdir. Botulismus şüphesi ile hastalar botulinum antitoksini ile tedavi edilmiştir. Hastaların nörolojik semptomlarında herhangi bir ilerleme gözlenmemiştir. İncelemeler, hastaların bir sokak satıcısı tarafından üretilen hazır kontamine havuç sularını tükettiklerini ortaya koymuştur. Tip A botulinum toksini her üç hastanın da serum ve dışkı örnekleri ile kalan havuç sularında tespit edilmiştir. Ayrıca Florida'da bir hastada da, havuç suyu içtikten sonra, solunum yetmezliği ve aşağı doğru inen felç bulgusu bildirilmiştir. Havuç suyunun yüksek asit içeriği (pH 6,0) nedeni ile kontamine meyve suları oda ısısında bırakıldığında, *C. botulinum* sporları gelişebilmekte ve toksin üretebilmektedir.

Klinik Olgu 39–4. Bebek Botulismusu

Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi tarafından Şubat 2003'de, dört çocukta bebek botulismusu olgusu bildirilmiştir (Morb Mortal Wkly Rep 52:24, 2003). Aşağıda, çocuklardan bir tanesindeki olgu açıklanmıştır. Yaşamının ilk ayında kabızlık şikayeti olan 10 haftalık bir bebek, son 2 gündür emme ve yemek yemedeki güçlüğü nedeni ile hastaneye yatırılmıştır. Bebek hırçın ve yüz ifadesinde kayıp, generalize kas zayıflığı ile kabızlığa sahip olduğu belirtilmiştir. Solunum yetmezliği nedeni ile 10 gün boyunca mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Bebek botulismusunun tanısı, semptomların başlamasından 29 gün sonra, dışkı kültürlerinde tip B toksini üreten *C. botulinum*'un tespit edilmesi ile konmuştur. Hasta Botulism Immune Globulin Intravenous (BIG-IV) ile tedavi edilmiş, 20 gün sonra tamamen iyileşmesi ile taburcu edilmiştir. Gıda kaynaklı botulismusun tersine, bebek botulismusunun tanısı bebeğin dışkısından organizmanın tespit edilmesi ile konulabilmektedir.

görülür. Başlangıç bulguları; sabitlenmiş ve genişlemiş gözbebekleri, bulanık görme, ağız kuruluğu (toksinin antikolinerjik etkisini gösterir), kabızlık ve abdominal ağrıyı içerir. Ateş yoktur. Hastalığın ilerleyen aşamalarında periferal kaslarda bilateral aşağıya doğru inen zayıflık (gevşek paraliz) gelişir ve ölüm genelde solunum felcine bağlanmaktadır. Hastalık süresince hastaların duyu merkezi açıktır. Hastanın durumu hemen kontrol altına alınmaya çalışılsa da, nörotoksin geri dönüşümsüz olarak bağlandığı ve eksitatör nörotransmitterlerin salınımını uzun süre inhibe ettiği için, hastalık ilerlemeye devam edebilmektedir. Hastaların tamamen iyileşmesi, sıklıkla aylar-yıllarca veya etkilenen sinir uçları tekrar gelişmeye başlayıncaya kadar sürebilir. Gıda kaynaklı botulismus hastalarında mortalite önceden %70'lerde bildirilirken, daha iyi destekleyici bakım ile özellikle solunum komplikasyonlarının giderilmesi ile %5-10'a inmiştir.

Bebek Botulismusu (Klinik Olgu 39–4)

Bebek botulismusu, ilk defa 1976 yılında ortaya çıkarılmıştır ve şimdilerde ise ABD'nde en yaygın botulismus şeklidir. Gıda kaynaklı botulismusun tersine, hastalığa bebeklerin gastrointestinal kanalına kolonize olan in vivo *C. botulinum* tarafından üretilen nörotoksin neden olmaktadır. Erişkinlerin normal beslenme biçiminde etkene maruz kalmalarına karşın, *C. botulinum* bağırsaklarda canlılığını sürdürememekte ve çoğalamamaktadır. Ancak, yarışmacı bağırsak mikroorganizmalarının yokluğunda etken, bebeklerin gastrointestinal kanalında belirgin hale gelebilmektedir. Hastalık genellikle 1 yaşından küçük (en çok 1–6 ay arası) bebekleri etkilemektedir ve semptomlar başlangıçta nonspesifiktir (örn. kabızlık, halsiz ağlama veya "gelişme yetersizliği"). Hastalık ilerledikçe gevşek paralizi ve solunum durması gelişebilmektedir, ancak bebek botulismusu vakalarında bildirilen mortalite oranı oldukça düşüktür (%1–2). Diğer koşullara bağlanan (örn. ani bebek ölüm sendromu) bazı bebek ölümleri, aslında botulismus nedeni ile olabilmektedir.

Yara Botulismusu

Adından da anlaşılacağı gibi, yara botulismusu kontamine yaralarda *C. botulinum*'un ürettiği toksin nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastalığın semptomları gıda kaynaklı botulismusa benzemesine rağmen, inkübasyon periyodu genellikle daha uzundur (4 gün veya daha fazla) ve gastrointestinal kanal semptomları daha az belirgindir.

Laboratuvar Tanısı

Gıda kaynaklı botulismusun klinik tanısı, toksin aktivitesi şüpheli gıdada veya hastanın serum, dışkı veya gastrik sıvısında gösterildiğinde doğrulanmaktadır. Bebek botulismusunda, toksin bebeklerin dışkı veya serumunda tespit edildiğinde veya etken dışkıdan üretildiğinde doğrulanmaktadır. Yara botulismusu, toksin hastanın serum veya yarasında tespit edildiğinde veya etken yaradan üretildiğinde doğrulanmaktadır. Toksin aktivitesi büyük olasılıkla hastalığın erken dönemlerinde bulunmaktadır. Gıda kaynaklı botulismusda tek bir test %60'dan daha fazla duyarlılığa sahip değildir, ancak toksin botulismuslu bebeklerin %90'dan fazlasında serumda tespit edilmektedir.

Diğer organizmalar ile kontamine örneklerden *C. botulinum*'un izolasyonunu artırabilmek için, örnekler bütün klostridyum dışındaki canlı organizmaların öldürülmesi için 80°C'de 10 dakika ısıtılmaktadır. Besin yönünden zenginleştirilmiş anaerobik besiyerlerinde ısı ile muamele edilmiş örneklerin kültürü, ısıya dirençli *C. botulinum* sporlarının gelişmesine izin vermektedir. Toksin üretiminin gösterilmesi (genelde halk sağlık laboratuvarlarında gerçekleştirilir), fare deneyleri ile yapılmalıdır. Bu prosedürde, izolattan iki örnek tüpü hazırlanır, biri antitoksin ile karıştırılır ve örneklerin her biri farelere intraperitoneal olarak inoküle edilir. Antitoksin ile muamele fareleri korur ise, toksin aktivitesi doğrulanmış olmaktadır. Şüpheli gıda örnekleri, dışkı örneği ve hasta serumunun da toksin aktivitesi yönünden test edilmesi gerekmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Botulismuslu hastalara, şu tedavi önlemlerinin alınması gerekmektedir: (1) Yeterli **ventilasyon desteği**; (2) gastrik lavaj ve **metronidazol veya penisilin** tedavisinin uygun kullanımı ile gastrointestinal kanaldan organizmanın eliminasyonu; (3) toksin A, B ve E'ye karşı **trivalan botulinum antitoksininin** kullanılması ile kan dolaşımında sirküle olan toksinlerin bağlanması. Ventilasyon desteği, özellikle mortalitenin azaltılmasında önemlidir. Hastalıktan sonra koruyucu seviyede antikor titresi gelişmez, bu yüzden hastalar birden fazla enfeksiyona duyarlıdır.

Hastalık, gıdadaki sporların öldürülmesi ile (gerçekte uygulamada mümkün değildir), spor gelişmesinin engellenmesi ile (gıdanın asit pH'da korunması ya da 4°C veya daha soğukta saklanması) veya önceden oluşmuş toksinlerin yıkımı (bütün botulinum toksinleri 60–100°C'de 10 dakika ısıtılarak inaktive olmaktadır) ile engellenebilmektedir. Bebek botulismusu *C. botulinum* sporları ile kontamine bal tüketilmesi ile ilişkilidir, bu sebeple 1 yaşından daha küçük çocuklara bal yedirilmemelidir.

Clostridium difficile (Kutu 39–6)

C. difficile'nin klinik önemi, 1970'li yılların ortalarına kadar anlaşılamamıştır. Bu organizma nadiren dışkı kültürlerinden izole edilmekteydi ve insan hastalıklarındaki rolü bilinmiyordu. Günümüzde yapılan sistematik çalışmalar, *C. difficile*'nin antibiyotik kullanımı ile ilişkili gastrointestinal hastalıklardan sorumlu olduğunu açıkça göstermektedir. Bu hastalıklar nispeten benign özellikte olup, kendiliğinden iyileşen diyareden, ciddi ölümcül pseudomembranöz kolite kadar ilerleyebilmektedir (Şekil 39–6 ve 39–7).

C. difficile **enterotoksin (toksin A)** ve **sitotoksin (toksin B)** adlı iki toksin üretmektedir. Enterotoksin, nötrofiller için kemotaktik özellikte olup, sitokinlerin salınımı ile ileuma polimorfonüklear nötrofillerin infiltrasyonunu stimüle eder. Toksin A, ayrıca hücreler arası sıkı bağlantının bozulmasına neden olan bir sitopatik etkiye sahiptir ve bu intestinal duvarda permeabilite artışı ve arkasından da diyare ile sonuçlanmaktadır. Sitotoksin, *in vivo* ve *in vitro* şartlarda hücre iskeletinin yıkımı ile sonuçlanan aktinin depolimerizasyonuna neden olur. Her iki toksin hastalığın patogenezinde karşılıklı sinerjik etkileşim göstermesine rağmen, enterotoksin A negatif izolatlar yine de hastalığa neden olabilmektedir. Ayrıca, toksinlerden biri veya her ikisinin üretilmesi, hastalığın gelişmesinde yalnız başına etkili görünmemektedir (örn.; küçük çocuklarda *C. difficile* taşıyıcılığı ve yüksek toksin seviyelerinin oldukça yaygın olmasına rağmen hastalığın gelişmesi nadirdir). Bakteriyel yüzey proteinleri (surface-layer protein, SLP), *C. difficile*'nin intestinal epitelyum hücrelerine bağlanmasında önemli olup, toksinlerin belirli yerlerde üretilmesine ve arkasından da doku hasarına neden olmaktadır. *C. difficile* az sayıda sağlıklı birey ve hospitalize hastalarda, normal bağırsak florasının bir parçasıdır. Hastalık antibiyotik alan kişilerde gelişmektedir, çünkü ilaçlar normal bağırsak florasını değiştirmekte ve bu oldukça dirençli organizmaların aşırı üremesine izin vermekte veya hastayı *C. difficile*'nin ekzojen edinilmesine karşı oldukça duyarlı hale getirmektedir. Hastalık, etkenin kolonda çoğalması ve toksinleri üretmesi ile meydana gelmektedir.

Kanada, ABD ve Avrupa'da, 2003 yılında halk arasında ve hastanelerde *C. difficile*'nin oldukça virülan bir suşunun neden olduğu hastalık bildirilmiştir. Bu suş; hastalığın çok şiddetli gelişmesi, yüksek mortalite oranı, artan tekrar etme riski ve birçok komplikasyondan sorumludur. Bu suşun artmış virüslansı, enterotoksin ve sitotoksin üretimini düzenleyen gendeki bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Düzenleyici genin fonksiyonunu yitirmesi ile toksin üretiminde 16–23 kat artış

Kutu 39–6. Özet: *Clostridium difficile*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

- Suşların birçoğu iki toksin üretmektedir: enterotoksin, nötrofilleri etkilemektedir ve sitokin salgılamalarını stimüle etmektedir; sitotoksin, intestinal duvarın permeabilitesini artırmaktadır ve sonrasında da diyare oluşmaktadır.
- Spor oluşumu organizmanın hastane ortamında devamlı olarak kalmasına ve dekontaminasyon çalışmalarına direnç göstermesine izin vermektedir.
- Klindamisin, sefalosporinler ve florokinolonlar gibi antibiyotiklere direnç *C. difficile*'nin normal bağırsak bakterilerinden daha fazla üremesine olanak tanımaktadır ve bu antibiyotikleri kullanan hastalarda hastalığa neden olmaktadır.

Epidemiyoloji

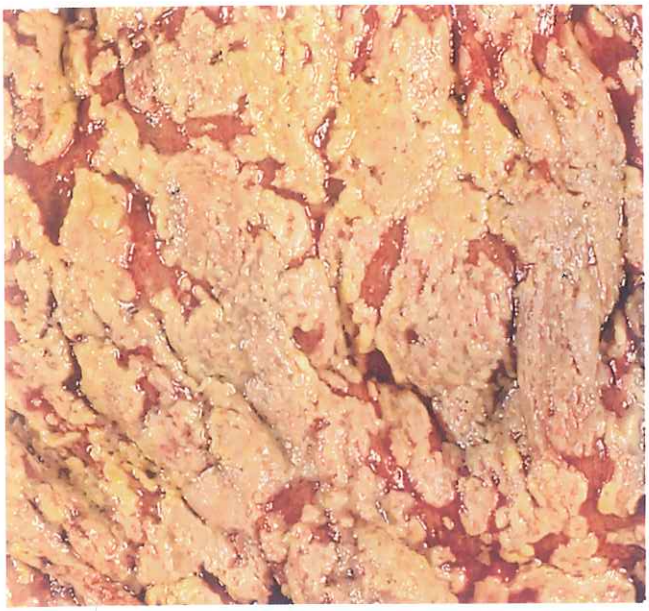
- Sağlıklı bireylerin az bir kısmında (<%5) bağırsaklara kolonize olmaktadır.
- Antibiyotiklere maruz kalma, *C. difficile*'nin aşırı üremesi ve sonrasında da hastalığın gelişmesi ile ilişkilidir (endojen enfeksiyon).
- Sporlar enfekte hastaların hastane odalarından (özellikle yatak çevreleri ve banyo) tespit edilebilmektedir; bu enfeksiyonun ekzojen kaynağı olabilmektedir.
- *C. difficile*'nin çok virülans suşu Kanada, ABD ve Avrupa'da halen toplum içinde ve hastanelerde hastalığa neden olmaktadır.

Tanı

- *C. difficile* hastalığı, hastaların dışkılarında sitotoksin veya enterotoksinin tespit edilmesi ile doğrulanmaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

- İlgili antibiyotiğin kullanımı kesilmelidir.
- Ciddi hastalık durumlarında metronidazol ve vankomisin ile tedavinin yapılması gerekmektedir.
- Antibiyotikler spor formlarını öldürmediği için relaps sıktır; aynı antibiyotikle ikinci kez tedavi genellikle başarılıdır, ancak bu tedavinin birkaç kez daha tekrarlanması da gerekebilmektedir.
- Enfekte hastanın boşalttığı hastane odasının dikkatli bir şekilde temizlenmesi gerekmektedir.



Şekil 39–6. Antibiyotik ile ilişkili kolit: Kolon lümeninin kesit görünümü. Beyaz fibrin plakları, mukus ve inflamatuvar hücreler normal kırmızı intestinal mukozanın üstünü örtmektedir.

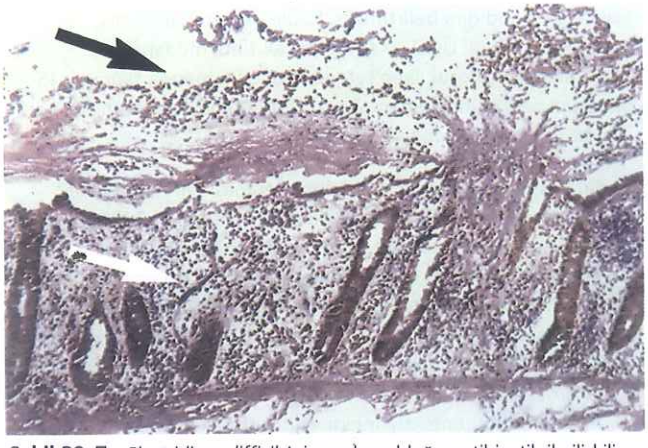
meydana gelmektedir. *C. difficile*'nin bu yeni suşu başka bir toksin üretmektedir, bu ikili toksin olup, bu suş için faydalı bir belirteçtir, ancak klinik önemi bilinmemektedir. Birçok *C. difficile* izolatının aksine, bu suş florokinolon antibiyotiklere dirençlidir. Florokinolonlar halk arasında ve hastanelerde geniş çapta kullanıldığı için, bu uygulamanın bu virülan suşun seçimine neden olduğuna inanılmaktadır.

C. difficile enfeksiyonunun tanısı, klinik semptomları ile uyumlu hastaların dışkı örneklerinde enterotoksin ve sitotoksinin gösterilmesi ile doğrulanmaktadır. Enterotoksin ve sitotoksin birkaç ticari immunoassay tekniği ile tespit edilebilmektedir. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü değişkenlik göstermektedir, bu sebeple en uygun testin seçilerek kullanılması gerekmektedir ve negatif test sonuçları hastalığın olmadığını göstermemektedir. Sitotoksin, doku kültürü hücreleri ve sitotoksine spesifik nötralizan antikorların kullanıldığı in vivo sitotoksite testi ile de tespit edilebilmektedir, ancak test, teknik açıdan kullanışsızdır ve sonuçlar elde edilinceye kadar 1–2 gün geçmektedir. Birçok laboratuvar artık sitotoksite testleri yerine immunoassay metotlarını kullanmaktadır.

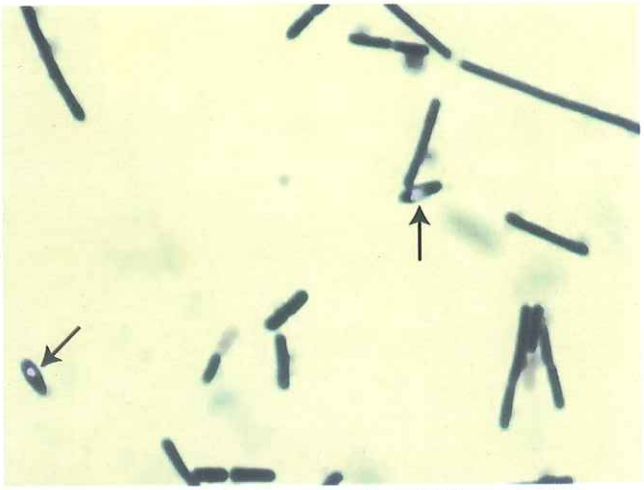
Orta şiddette hastalık olgularında, kullanılan antibiyotiğin (örn. ampisilin, klindamisin, florokinolon) kesilmesi genelde hastalığın şiddetinin azaltılması için yeterlidir. Ancak ciddi diyare ve kolit durumunda, **metronidazol** veya **vankomisin** ile spesifik tedavi gereklidir. Tedavinin tamamlanmasından sonra, hastaların %20–30 kadarında relapslar meydana gelebilmektedir, çünkü antibiyotikler *C. difficile*'nin sadece vejetatif formlarını öldürmektedir, sporlar ise antibiyotiklere dirençlidir. Aynı antibiyotik ile ikinci kez tedavi sıklıkla başarılıdır, ancak birden fazla relapslar bazı hastalarda bildirilmiştir. Organizma hastanelerde, özellikle enfekte hastalara yakın alanlarda (örn. yataklar, banyolar) oldukça yaygın bulunduğu için hastalığı engellemek oldukça zordur. *C. difficile* sporlarını, koruyucu önlemler almaksızın ortadan kaldırmak oldukça zordur. Bu sebeple organizma çevreyi aylarca kontamine edebilmekte ve nozokomiyal *C. difficile* salgınlarının başlıca kaynağı olabilmektedir.

Diğer Klostridyal Türler

Diğer birçok klostridyum türü klinik olarak önemli hastalıklar ile ilişkilidir. Virülansları, spor oluşturarak oksijen maruziyetine karşı canlılıklarını sürdürmeleri ve birçok değişik toksin ve enzim üretmeleri sonucudur. ***Clostridium septicum*** (Şekil 39–8 ve 39–9) travmatik olmayan miyonekroza neden olduğu için önemli bir patojendir ve gizli kolon kanserli, akut lösemi ve diyabetli hastalarda sıklıkla bulunmaktadır. Bağırsak mukozasına girmeleri



Şekil 39–7. *Clostridium difficile*'nin neden olduğu antibiyotik ile ilişkili kolit. Kolonun histolojik kesiti, bütünlüğü bozulmamış intestinal mukozanın (beyaz ok) üzerini örten karakteristik "plak" (siyah ok) yapıları ile yoğun inflamatuvar yanıtı göstermektedir. (hemotoksilen ve eozin boyama) *(Lambert HP, Farrar WE (eds): Infectious Disease Illustrated. London, Gower, 1982'den alınmıştır.)*



Şekil 39–8. *Clostridium septicum*: Çomakların içinde spor yapıları görünmektedir.

Şekil 39–9. *Clostridium septicum*: Kanlı agar plak yüzeyi boyunca yayılarak üreme (ok). Bu hızla yayılan üreme şekli, enfekte bir hastada hastalığın hızlı ilerlemesinin de bir özelliğidir.

tehlikelidir, çünkü hastanın vücudu organizmaya karşı daha az etkili bir yanıt gösterir ve *C. septicum* dokulara yayılabilir, hızla çoğalır, gaz oluşturur ve doku yıkımına neden olur (Şekil 39–10). Birçok hasta fulminant gidişata sahip olup, hastalığın ortaya çıkışından sonraki 1–2 gün içinde ölmektedir. ***Clostridium sordellii*** normal doğum veya indüklenmiş düşükler ile ilişkili ölümcül toksik şok sendromunda bildirilmiştir (Klinik Olgu 39–5). ***Clostridium tertium*** diğer önemli bir klostridyum türü olup, genellikle toprak örneklerinden izole edilmektedir. Özellikle travmatik yara enfeksiyonları (örn.; savaş yaralanmaları, toprak ile kontamine yaralar) ile ilişkilidir. Bu organizma, besiyerlerinde aerobik inkübasyonda üreyebilmeleri nedeni ile tanısal sorunlara sebep olabilmektedir. Doğru identifikasyon, sporların gözlenmesi ve organizmanın anaerobik olarak daha iyi üreдiğinin belirlenmesi ile yapılır.

Şekil 39–10. *Clostridium septicum*'un neden olduğu miyonekrozlu bir hastanın bacağının radyografisi. Dokudaki gaz (oklar) görünmektedir.

Klinik Olgu 39–5. Terapötik Abortus ile İlişkili *Clostridium sordellii* Toksik Şok Sendromu

C. sordellii'nin neden olduğu ölümcül toksik şok sendromu terapötik abortus ile ilişkilidir. Aşağıda bu hastalığın açıklaması verilmiştir (Fischer, et al., N Engl J Med 353:2352-2360, 2005). Sağlıklı 22 yaşındaki bir bayanda, 200 mg oral mifepriston ve arkasından da 800 µg vajinal misoprostol ile terapötik abortus indüklenmiştir. 5 gün sonra, kadın mide bulantısı, kusma ve şiddetli abdominal ağrı ile yerel acil yardım servisine başvurmuştur. Hastada ateşe rastlanmamış, taşikardik ve normal tansiyona sahip olduğu belirtilmiştir. Ertesi gün taşikardisi (130–140/dakika) devam etmiş, hipotansif (kan basıncı, 80/40 mmHg) hale gelmiş ve idrar çıkışı azalmıştır. Laboratuvar bulguları yüksek nötrofil değerli hemokonsantrasyon (lösemiye benzer reaksiyon) ve şiddetli metabolik asidozu göstermiştir. Acilen laparotomi gerçekleştirilmiş ve abdominal ve pelvik organlarda generalize ödem ile yaklaşık 1litre seröz periton sıvısı ortaya çıkarılmıştır. Hasta başlangıç bulgulardan 23 saat sonra, işlem sırasında ölmüştür. Uterusun histopatolojik incelemesinde; yaygın inflamasyon, abse oluşumu, ödem, nekroz ve hemoraji gösterilmiştir. Endometriumda çok sayıda gram-pozitif çomak görülmüş ve *C. sordellii*'nin DNA'sı spesifik PCR tekniği ile uterus dokusunda gösterilmiştir. *C. sordellii*'nin neden olduğu endometrit ve toksik şok sendromu yaygın değildir, ancak normal doğum ve terapötik olarak indüklenen düşüklerin bir komplikasyonu olarak açık bir şekilde tanımlanmıştır. Bu hastalığın en belirgin özellikleri; fulminant bir şekilde ilerlemesi, ateşin görünmemesi ve hemokonsantrasyondur.

Olgu Çalışması ve Sorular

61 yaşındaki bir kadın, yüzünün sol tarafındaki bir ağrı ile yerel bir hastanenin acil servisine gelmiştir. Hasta yüz kaslarının spazmından dolayı ağzını açamamaktadır ve çenesindeki şiddetli ağrı yüzünden de 4 gündür yemek yiyememektedir. Doktoru, trismus ve risus sardonicus olarak not almıştır. Hasta bulgulardan 1 hafta öncesinde bahçesinde yürürken ayak parmağının sivri bir şey ile yaralandığını belirtmiştir. Kadın yarayı temizlemiş, yarasındaki küçük cismi çıkarmış, ancak tıbbi müdahalede bulunmamıştır. Çocuk iken tetanoz ile aşılanmasına rağmen, 15 yaşından beri ek doz aşılamalarını yaptırmadığı saptanmıştır. Tanısının tetanoz olabileceği belirtilmiştir.

1. Bu hastalığın tanısının nasıl doğrulanması gerekmektedir?
2. Bu hastanın tedavisi için önerilen prosedür nedir? Laboratuvar sonuçları elde edilinceye kadar hastanın bakımı beklemeli midir? Bu hastanın uzun dönemdeki prognozu nedir?
3. *C. tetani* ve *C. botulinum* tarafından üretilen toksinlerin etki şekillerini karşılaştırınız.
4. *C. perfringens*'in ürettiği virülans faktörleri nelerdir?
5. *C. difficile* hangi hastalığa neden olur? Bu organizmanın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi neden zordur?

Kaynakça

Boone J, Carman R: *Clostridium perfringens*: Food poisoning and antibioticassociated diarrhea. Clin Microbiol Newsl 19:65-67, 1997.

Bryant A, et al: Clostridial gas gangrene, I and II. J Infect Dis 182:799-807, 808-815, 2000.

Calabi E, et al: Binding of *Clostridium difficile* surface layer proteins to gastrointestinal tissues. Infect Immun 70:5770-5778, 2002.

Fischer M, et al: Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. N Engl J Med 353:2352-2360, 2005.

Gergen P, et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 332:761-766, 1995.

Kelly C, LaMont JT: *Clostridium difficile* infection. Annu Rev Med 49:375-390, 1998.

Kuijper EJ, Coignard B, Tull P: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 12(6):2-18, 2006.

Lalli G, et al: The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. Trends Microbiol 11:431-437, 2003.

Lindstrom M, Korkeala H: Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev 19:298-314, 2006.

Midura T: Update: Infant botulism. Clin Microbiol Rev 9:119-125, 1996.

Shapiro R, Hatheway C, Swerdlow D: Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 129:221-228, 1998.

Stevens DL, Bryant AE: The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. Clin Infect Dis 35(Suppl 1):S93-S100, 2002.

Voth DE, Ballard JD: *Clostridium difficile* toxins: Mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev 18:247-263, 2005.

Wilkins TD, Lyerly DM: *Clostridium difficile* testing: After 20 years, still challenging. J Clin Microbiol 41:531-534, 2003.

40

Anaerob, Sporsuz, Gram Pozitif Bakteriler

Çeviren: Füsun Can

Anaerob gram pozitif koklar ve sporsuz çomaklar karakteristik olarak deri ve mukozal yüzeylere kolonize olan heterojen bir bakteri grubudur. Bu mikroorganizmalar endojen enfeksiyonlara neden olan fırsatçı patojenlerdir ve genellikle aerob ve anaerob bakteriler ile birlikte karma enfeksiyonlara neden olurlar. Bu bakterilerin çoğu üremek için özel besin desteğine ihtiyaç duyarlar ve rutin besiyerlerinde yavaş ürerler. Bu nedenle izolasyonları ve tipilendirilmeleri zor ve zaman alıcıdır. Neyse ki, bu mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlara yaklaşım ve tedavilerinde, klinik materyalde anaerob ve aerob mikroorganizmaların birlikte bulunabileceği dikkate alınmakta ve genellikle izolasyon ve tipilendirilmelerine gereksinim olmamaktadır.

Anaerob Gram Pozitif Koklar (Kutu 40-1)

Klinik önemi olan tüm anaerob koklar eskiden *Peptostreptococcus* cinsi içinde yer almakta idi. Fakat bu mikroorganizmalar sadece Gram boya morfolojileri ve aerob koşullarda üreyememelerine dayanarak bu cins içinde sınıflandırılmaktaydı. Daha sonra daha karmaşık yöntemler kullanılarak pek çok tür altı ayrı cins içinde yeniden sınıflandırılmıştır. En sık görülen türler Tablo 40-1'de liste halinde sunulmuştur. Anaerob kokların bazılarının daha virülan olması, bazılarının ise spesifik hastalıklarla ilişkilerinin bulunmasına karşın, cins ayırımı için biyokimyasal tiplendirme yapılmasına genellikle gerek yoktur ve enfeksiyonun anaerob koklarla bağlantılı olduğu bilgisi genellikle yeterli olmaktadır.

Anaerob gram pozitif koklar normalde oral kavite, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve deride kolonize olurlar. Bu bölgelerden steril vücut bölgelerine yayıldıklarında enfeksiyon oluştururlar. Örneğin üst solunum yolunda kolonize olan bakteriler, sinüzit ve plevra pulmoner enfeksiyonlara; bağırsaktaki bakteriler karın içi enfeksiyonlarına; genitoüriner sistemdeki bakteriler endometrit, pelvik abselere; derideki bakteriler sellülit ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olabilirler ve kana karışırlarsa kemik ve solid organ enfeksiyonlarına yol açabilirler (Şekil 40–1).

Anaerob kokların neden olduğu enfeksiyonların laboratuvarda doğrulanması aşağıdaki üç faktörden dolayı zor ve karmaşıktır: (1) klinik örneğin deri ve mukozalarda kolonize olmuş Anaerob koklarla kontaminasyonunu önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır; (2) alınan örnekte bakteri kaybını önlemek için oksijensiz ortamda taşınmalıdır ve (3) örnek zengin besiyerine ekilerek uzun süre (örn. 5–7 gün) inkübe edilmelidir. Bazı stafilokok ve streptokok türleri de yalnızca oksijensiz koşullarda ürerler ve bu özelliklerinden dolayı Anaerob koklarla karışabilirler. Ancak bu mikroorganizmalar %10 karbondioksitli (CO_2) ortamlarda da iyi üreduklerinden Anaerob olarak sınıflandırılamazlar.

Anaerob koklar genellikle **penisilin** ve **karbapenemlere** (örn. imipenem, meropenem) duyarlıdırlar. Geniş spektrumlu sefalosporinler, klindamisin, eritromisin ve tetrasiklinlere orta duyarlı ve aminoglikozidlere (tüm anaeroblar gibi) dirençlidirler. Tek etkenli enfeksiyonlarda spesifik tedavi yapılmalıdır ancak enfeksiyonların çoğu polimikrobik olduğundan, genellikle aerob ve Anaerob bakterilere karşı geniş spektrumlu tedavi seçilmektedir.

Anaerob Gram Pozitif Sporsuz Çomaklar (bakınız Kutu 40-1)

Sporsuz gram pozitif çomaklar, deri ve mukozalarda kolonize olan çeşitli fakültatif Anaerob veya zorunlu Anaerob bakterilerdir (Tablo 40–2). *Actinomyces, Mobilincus, Lactobacillus* ve

Kutu 40–1. Önemli Anaerob Gram Pozitif Bakteriler

Organizma	Tarihsel Köken
Anaerob Koklar	
Anaerococcus	*an*, "sız"; *aer*, "oksijen"; *coc*, "kiraz" (anaerob kok)
Finegoldia	Amerikalı mikrobiyolog *S. Finegold*'dan sonra adlandırılmıştır.
Micromonas	*micro*, "küçük"; *monas*, "hücre" (küçük hücre)
Peptostreptococcus	*pepto*, "pişirme"; veya "parçalama" (parçalayan streptokoklar)
Scleiferella	Alman mikrobiyolog *K. H. Schleifer*'den sonra adlandırılmıştır.
Anaerob Çomaklar	
Actinomyces	*aktinos*, "ışın"; *myces* "mantar" (ışın mantar, granüllerde flamentlerin ışınsal dizilimi nedeniyle)
Bifidobacterium	*bifidus*, "yarık"; *bakterion*, "küçük çomak" (küçük yarıklı çomak)
Eubacterium	*eu*, "iyi" veya "yararlı" (yararlı çomak; normalde bulunan çomak)
Lactobacillus	*lacto*, "süt" (süt basili; sütten izole edilen mikroorganizma, ayrıca laktik asid fermentasyonunun ana metabolik ürünüdür.
Mobiluncus	mobilis, "hareket edebilen" veya "aktif"; uncus, "kanca" (hareketli kıvrık çomak)
Propionibacterium	*propionicum*, propionik asid (propionik asid fermentasyonunun ana metabolik ürünüdür.

Propionibacterium cinsleri fırsatçı patojenlerdir, *Bifidobacterium* ve *Eubacterium* gibi bazı cinsler ise klinik örneklerden izole edilirler ancak insanda hastalığa nadiren yol açarlar.

Actinomyces

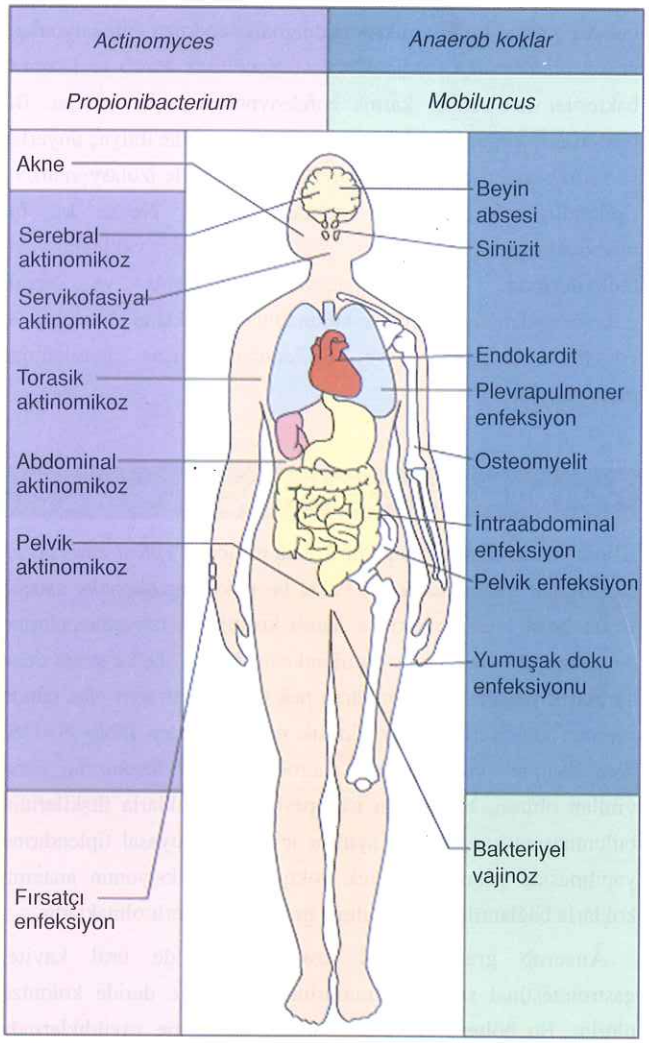
Yapısı ve Özellikleri

Actinomyces cinsi bakteriler fakültatif veya zorunlu Anaerob gram pozitif mikroorganizmalardır. Aside dirençli değillerdir (morfolojik olarak benzer olan *Nocardia* türlerinin aksine), yavaş ürerler ve **kronik yavaş ilerleyen enfeksiyonlara** neden olurlar.

Tablo 40–1. Eskiden *Peptostreptococcus* Cinsinde Olan Bazı Anaerob Kokların Yeni Sınıflandırılması

Önceki Sınıflandırma	Yeni Sınıflandırma
P. anaerobius	Değişiklik yok
P. asaccharolyticus	*Peptoniphilus asaccharolyticus*
P. magnus	*Finegoldia magna*
P. micros	Değişiklik yok
P. parvulus	*Atopobium parvulum*
P. prevotii	*Anaerococcus prevotii*

Klinik örneklerde ve kültürden izole edildiklerinde ince flamanlar veya hifler (mantarları anımsatan) oluşturmaları tipiktir (Şekil 40–2). Fakat bu mikroorganizmalar mitokondrilerinin ve çekirdek membranlarının olmaması, bölünerek çoğalmaları ve antifungal ilaçlar ile değil de penisilin ile inhibe olmaları nedeniyle bakteriye



Şekil 40–1. Anaerob koklarla ilişkili hastalıklar. *Actinomyces*, *Propionibacterium* ve *Mobiluncus*, tümü anaerob, sporsuz, gram pozitif çomaklar.

Tablo 40–2. *Anaerobik, Spor Oluşturmayan Gram Pozitif Çomaklar*

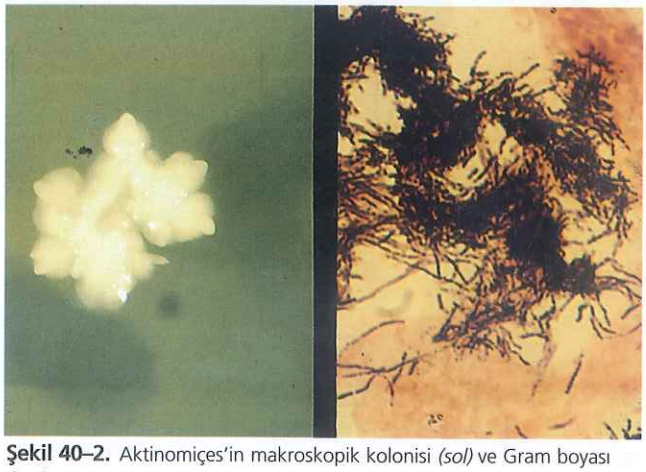
Mikroorganizma	İnsanda Hastalık
Actinomyces spp.	Lokalize oral enfeksiyonlar, aktinomikoz (servikofasiyal, torasik, abdominal, pelvik, santral sinir sistemi)
Propionibacterium spp.	Akne, lakrimal kanalikulit, fırsatçı enfeksiyonlar
Mobiluncus spp.	Bakteriyel vajinoz, fırsatçı enfeksiyonlar
Lactobacillus spp.	Endokardit, fırsatçı enfeksiyonlar
Eubacterium spp.	Fırsatçı enfeksiyonlar
Bifidobacterium spp.	Fırsatçı enfeksiyonlar

uyarlar. Çok sayıda türü tanımlanmıştır. İnsanda oluşan enfeksiyonların çoğundan *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces radingae* ve *Actinomyces turicensis* türleri sorumludur.

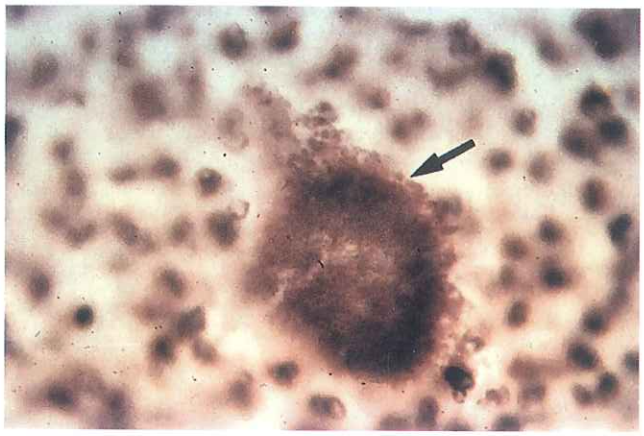
Patogenez ve İmmunite

Actinomyces türleri üst solunum yolu, gastrointestinal ve kadın genital sisteminde kolonize olur. Deride normal olarak bulunmazlar. Virülans potansiyelleri düşüktür ve ancak travma, cerrahi veya enfeksiyon gibi nedenlerle deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda hastalığa neden olurlar.

Actinomyces tarafından oluşturulan klasik hastalık tablosu **aktinomikoz** ("mikoz" eki bu mikroorganizmalarının mantar olduğu görüşü nedeniyle) adını alır. Aktinomikoz kronik granülamatöz lezyonların oluşumu ve bunların daha sonra süpüratif hale gelerek sinüsler ile birbirine bağlı abselere dönüşümü ile karakterizedir. Abse ve sinüslerde kum taneciklerini



Şekil 40–2. Aktinomiçes'in makroskopik kolonisi *(sol)* ve Gram boyası *(sağ)*.



Şekil 40–3. Aktinomikozlu bir hastanın sinüs kanalında toplanan sülfür granülleri. Ezilmiş granülün etrafında ince flamentöz çomaklar (ok) görülür.

andıran mikroorganizma kolonileri sıklıkla görülebilir. Bu koloniler birbirlerine kalsiyum fosfat ile bağlanmış filamentöz yapıda mikroorganizma kümeleridir ve sarı veya turuncu renklerinden dolayı **sülfür granülleri** olarak adlandırılırlar (Şekil 40–3). Supürasyon olan alanların etrafı dokuya sert ve tahtamsı kıvam veren fibröz granülasyon dokusu ile çevrelenmiştir. Günümüzde *Actimoyces* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların çoğu endodontik enfeksiyonlar, odontojenik enfeksiyonlar ve dental implantlara bağlı enfeksiyonlar gibi polimikrobik oral enfeksiyonlardır.

Epidemiyoloji

Actinomyces enfeksiyonlarının hasta kişilerden yayıldığı veya toprak, su gibi dış kaynaklardan köken aldıklarına dair hiçbir kanıt yoktur, tamamen **endojen** enfeksiyonlardır. Servikofasiyal enfeksiyonlar ağız hijyeni bozuk kişilerde, invaziv dental işlem uygulanmış hastalarda veya ağızda travma sonucu görülür. Bu hastalarda ağızda bulunan *Actinomyces*'ler hasta dokuları istila ederek enfeksiyonu başlatırlar.

Torasik enfeksiyonu olan hastalarda genellikle aspirasyon hikayesi vardır, hastalık akciğerlerde başlar ve komşu dokulara yayılır. Abdominal enfeksiyonlar genellikle gastrointestinal cerrahi müdahale yapılmış hastalar veya kolonda travma sonucu görülürler. Pelvik enfeksiyonlar abdominal aktinomikozlara ikincil gelişebildiği gibi rahim içi araç bulunan kadınlarda birincil enfeksiyon da oluşabilir (Şekil 40–4). Santral sinir sistemi enfeksiyonları genellikle akciğer gibi enfekte bir dokudan hemotojen yayılım sonrası görülür.

Klinik Bulgular (Klinik Olgu 40–1)

Actinomyces enfeksiyonlarının çoğu **servikofasiyal** tiptir (Şekil 40–5). Enfeksiyon akut, piyojenik veya daha az ağrılı yavaş

Şekil 40–4. *Actinomyces* türleri rahim içi araç gibi yabancı cisimlerin yüzeyinde kolonize olabilirler ve pelvik aktinomikoz gelişimine neden olabilirler. *(Smith E: In Lambert H, Farrar W (eds): Infectious Diseases Illustrated. London, Gower, 1982'den alınmıştır.)*

Klinik Olgu 40–1. Pelvik Aktinomikoz

Quercia ve ark. (Med Mal Infect 36.393–395, 2006) rahim içi araç (RİA) ile ilişkili pelvik aktinomikoz vakasını sunmuşlardır. 41 yaşında kadın hastanın 5 aydır süren karın ve kasık ağrısı, kilo kaybı, kırıklık ve sarı vajinal akıntı şikayeti vardır. Temmuz 2004'te çıkartılan RİA'yı 1994 yılından beri kullanmaktadır. RİA'nın çıkartılmasından kısa bir süre sonra bulguları başlamıştır. Bilgisayarlı tomografide fallop tüplerinide içine alan büyük abdominal kitle ve çok sayıda hepatik apse görülmüştür. Biyopsi yapılmış ve kültürde *Actinomyces* bulunmuştur. Cerrahi debridmanı takiben 1 yıl oral penisilin tedavisi almıştır. Tıbbi ekip hastadan RİA çıkartıldığı zaman pelvisin *Actinomyces* ile enfekte olduğunu düşünmektedir. Bu bölüm aktinomikozun kronik seyrini ve cerrahi drenaj ile birlikte uzun süreli antibiyotik tedavisini gerektirdiğinin örneğidir.

Şekil 40–5. Servikofasiyal aktinomikozu olan hasta. Drene olan sinüs kanalına dikkat ediniz.

ilerleyen şekilde oluşabilir. Özellikle çene ile boyun bileşkesinde fibrozis ile giden şişlik, sinüslerin drene olması ve skar gelişimi klinisyende aktinomikozis konusunda uyarıcı olmalıdır. **Torasik aktinomikozun** spesifik bulguları yoktur. Hastalığın erken dönemlerinde akciğer dokusunda apseler oluşabilir ve hastalık süresinde komşu dokulara yayılabilir. **Abdominal aktinomikoz** karın boyunca yayılarak tüm organları tutabilir. **Pelvik Aktinomikoz** nispeten selim seyreden vaginit formunda görülebildiği gibi daha sık karşılaşılan tubo-ovarian abse veya uretral tıkanıklık gelişimiyle giden yaygın doku harabiyeti oluşabilir. **Santral sinir sistemi aktinomikozunun** en sık görülen şekli beyin apsesidir. Ancak menenjit, subdural ampiyem ve epidural apseler de görülebilir.

Laboratuvar Tanısı

Aktinomikozun laboratuvar tanısı zordur. Örnek toplama aşamasında normalde mukozalarda bulunan *Actinomyces* türleri ile kontaminasyonun önlenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır. Kontamine örneklerden izole edilen *Actinomyces*'lerin önemi belirlenemez. Bakteri genellikle dokularda seyrek bulunup, sülfür granülleri içinde yoğunlaştığı için çok miktarda doku veya cerahat örneği toplanmalıdır. Eğer sinüslerde veya dokuda sülfür granülleri tespit edilirse, granül iki lam arasında ezilmeli, boyanıp mikroskopta incelenmelidir. İnce, gram pozitif dallanmış çomaklar granüllerin etrafında görülürler.

Actinomyces türleri aerobik koşullarda yavaş ve zor ürerler, izolasyonları 2 hafta veya daha uzun zaman alabilir. Kolonileri ilk belirdiklerinde kubbe şeklindedir, bir hafta veya daha uzun inkübasyondan sonra molar dişi andırılar (Şekil 40–6). *Actinomyces* tür düzeyinde ayırımı biyokimyasal testlerle yapılabilir ancak bu yöntem zaman alıcıdır. Genellikle sadece izolatın *Actinomyces* cinsine ait olduğunun belirlenmesi yeterlidir.

Şekil 40–6. *Actinomyces israelii*'nin 1 hafta inkubasyon sonrası molar dış görünümündeki kolonisi. Bu koloni yapısı bakterinin normalde ağızda bulunduğunun hatırlatıcısıdır.

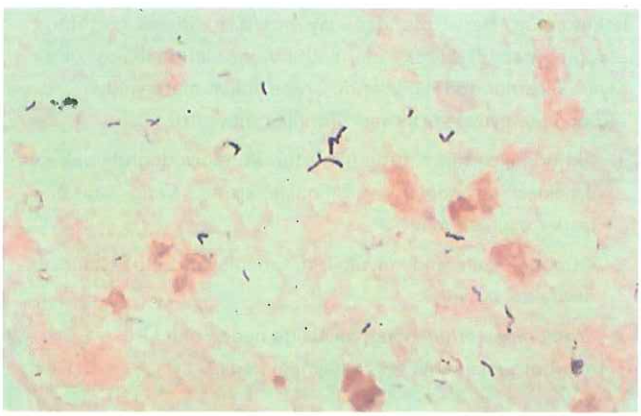
Kan kültürlerinde *Actinomyces* izolasyonunda değerlendirme dikkatli yapılmalıdır. İzolasyonların çoğu orofarenks veya gastrointestinal sistemden kaynaklanan geçici bakteriyemiyi gösterir ve önemi yoktur. Eğer klinik önemi olduğu düşünülüyorsa dokuların patolojik incelemesi yapılmalıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Aktinomikoz tedavisinde lokal apselerin drenajı veya enfekte dokuların cerrahi debridmanı ile uzun süreli antibiyotik uygulaması kombinasyonu uygulanır. *Actinomyces*'ler **penisiline** (tercih edilen antibiyotik), karbapenemlere, makrolidlere ve klindamisine duyarlıdırlar. Pek çoğu metranidazole dirençlidir, tetrasiklinin aktivitesi ise değişkendir. Enfekte hastalarda uzun süreli tedavi (4–12 ay) sırasında drene olmamış odaklar görülürse, tedaviye yanıt alınmadığından şüphelenilmelidir. Yaygın doku harabiyeti olan hastalarda dahil tedaviye klinik yanıt genellikle iyidir. Ağız veya gastrointestinal sistemde yayılım olduğunda oral hijyenin iyileştirilmesi ve uygun antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon riski azaltılabilir.

Propionibacterium

Propionibakteriler genellikle kısa zincir veya kümeler halinde yerleşen küçük gram pozitif çomaklardır (Şekil 40–7). Sıklıkla deri (*Actinomyces* türlerinden farklı olarak), konjunktiva, dış kulak, orofarenks ve kadın genital sisteminde bulunurlar. Anaerobdurlar veya oksijeni tolere edebilirler, hareketsizdirler, katalaz pozitiftirler ve karbohidratları ana ürünleri olan propiyonik asidi (isimlerinin nedeni) oluşturarak fermente ederler. En sık izole edilen türleri ***Propionibacterium acnes*** ve ***Propionibacterium propionicum***'dur.



Şekil 40–7. Kan kültüründen Gram boyamada *Propionibacterium*.

Klinik Olgu 40–2. *Propionibacterium* İle Enfekte Şant

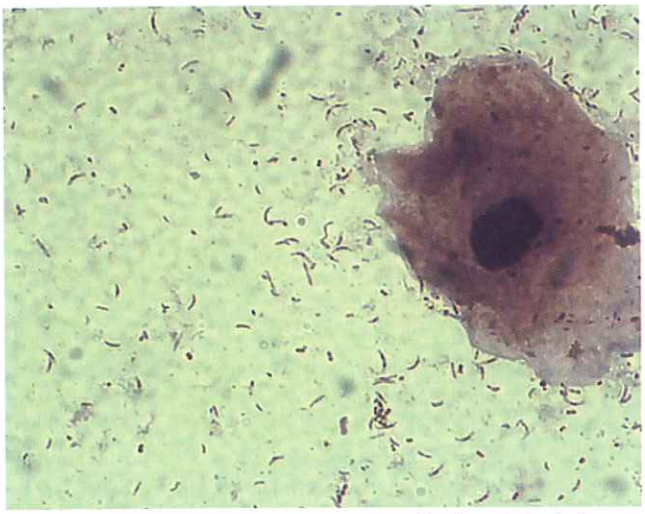
Chu ve ark. (Neurosurgery 49.717–720, 2001) *Propionibacterium acnes* nedenli santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu olan 3 hasta bildirmişlerdir. Sunulan hasta bu mikroorganizma ile yaşanan problemleri tanımlamaktadır. Konjenital hidrosefalisi olan 38 yaşındaki kadın hastanın bir haftadır bilinç bulanıklığı, baş ağrısı ve bulantısı vardı. Hastaya en sonuncusu bu bulgulardan 5 yıl önce olmak üzere çok sayıda ventrikülöperitoneal şant yapılmıştır. Hastanın ateşi ve meningeal iritasyon bulguları yoktu fakat uyku halinde olup sadece derin uyarılara yanıt alınmaktaydı. Şanttan alınan BOS örneği eritrosit içermiyordu fakat WBC sayısı 55 ; protein düzeyi yüksek, şeker düzeyi hafif düşüktü. Gram boyada pleomorfik gram pozitif çomaklar görüldü ve anaerob kültürde *P.acnes* üredi. Yüksek doz penisilin ile 1 haftalık tedavi sonrasında, BOS'nın kültür ve Gram boyamasında pozitiflik devam etti. Hasta cerrahiye alınarak tüm yabancı materyal çıkarıldı ve penisilin ile 10 hafta daha tedavi edildi. Bu hasta, hastalığın kronik ve rölatif olarak asemptomatik seyrini, tedavide şant ve tüm yabancı materyalin uzaklaştırılması ve uzun süreli tedavi edilmesi gerekliliğinin örneğidir.

P. acnes iki tip enfeksiyondan sorumludur: (1) ergenlik çağındaki çocuklar ve genç erişkinlerde **akne vulgaris** (adı üstünde) ve (2) protez (örn. kalp kapakçığı veya eklemler) veya damar içi uygulamalarda (örn. kateterler, serebrospinal şantlar) **fırsatçı enfeksiyon** (Klinik Olgu 40–2). Propionibakteriler kan kültürlerinden de sıklıkla izole edilirler fakat bu genellikle kan alma flebotomi bölgesinde deriden olan kontaminasyon sonucudur.

P.acnes'in aknedeki ana rolü inflamatuvar yanıtı uyarmasıdır. Sebasöz foliküllerde bulunan bakterilerin ürettiği düşük moleküler ağırlıklı peptid lökositleri bölgeye çeker. Bakteriler fagosite edilirler ve bakteriyel hidrolitik enzimlerin (lipazlar, proteazlar, nörominidaz ve hyalurinidaz) salınımını takiben lokal inflamatuvar yanıt uyarılır. *P.propionicum* endodontik apseler ve lakrimal kanalikülit (gözyaşı kanalının inflamasyonu) ile ilişkilidir.

Propionibakteriler rutin besiyerlerinin çoğunda üremelerine rağmen kolonilerinin belirginleşmesi 2–5 gün sürer. Örneklerin deride bulunan mikroorganizmalarla kontaminasyonunu önlenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır. Ayrıca izole edilen suşlar klinik bulguların (örn. kateter veya yabancı cisim bu fırsatçı patojenlere odak olabilir) ışığında rapor edilmelidir.

Aknede lezyon Sebasöz foliküllerin içinde geliştiğinden dolayı cilt temizliğinin etkisi yoktur. Bu nedenle akne tedavisi topikal benzoil peroksid uygulanması ve antibiyotik ile yapılır. Eritromisin ve klaritromisin gibi antibiyotiklerin tedavide etkinliği kanıtlanmıştır.



Şekil 40–8. *Mobiluncus* Gram boyası. Hücreler kıvrık ve sivri uçludur.

Mobiluncus

Mobiluncus cinsinin üyeleri zorunlu Anaerob, gram negatif veya gram değişken, uçları sivri kıvrık çomaklardır. Gram boyadaki görünümlerine rağmen (Şekil 40–8) (1) gram pozitif hücre duvarlarının olması (2) endotoksinlerinin olmaması (3) vankomisin, klindamisin, eritromisin ve ampisiline duyarlı fakat kolistine dirençli olmaları nedeniyle gram pozitif çomak olarak sınıflandırılırlar. Kültürde tavşan veya at serumu ile zenginleştirilmiş besiyerlerinde bile zor ve yavaş ürerler.

İki farklı *Mobiluncus* türü arasından ***M. curtisii*** sağlıklı kadınların vajinalarında nadir bulunur ancak **bakteriyel vajinozu** (vajinit) olan kadınlarda çok miktardadır. Bakteriyel vajinozda mikroskobik bulgular tanıda önemli bir belirteçtir ancak bu mikroorganizmanın patogenezdeki rolü net değildir.

Lactobacillus

Lactobacillus türleri fakültatif veya zorunlu anaerob çomaklardır. Ağız, mide, barsak ve genitoüriner sistem floralarının bir parçasıdırlar. En sık idrar ve kan örneklerinden izole edilirler. Laktobasiller üretrada en fazla bulunan mikroorganizmalar olduğundan yüksek sayıda olsa bile idrarda bulunmaları kontaminasyon sonucudur. Laktobasiller idrarda üreyemezler bu nedenle de üriner enfeksiyona yol açmazlar. Kana yayılım üç farklı şekilde olur: (1) genitoüriner kaynaktan **geçici bakteriyemi** (örn. doğum veya jinekolojik işlem sonrası) (2) **endokardit** (Klinik Olgu 40–3) ve (3) immün sistemi baskılanmış hastada **fırsatçı septisemi.** Laktobasiller insanda çok nadir enfeksiyon oluştururlar ve probiyotik olarak kullanılırlar.

Klinik Olgu 40–3. *Lactobacillus* Endokarditi

Bu vaka *Lactobacillus*'un neden olduğu klasik endokardit örneğidir (Savlana and Frank, J Infect 53:5–10, 2006). 62 yaşındaki kadın hasta atrial fibrilasyon ve grip benzeri tablo ile başvurdu. Hastanın çocukluğunda geçirilmiş romatizmal ateş sonucunda mitral kapakta prolapsus ve kaçak hikayesi olmasına rağmen, 4 hafta önce antibiyotik profilaksisi almadan dental müdahale uygulanmış. Muayenede ateş yok, taşikardik ve hafif takipneik idi. Kardiak muayenede belirgin sistolik üfürüm vardı. Üç kan kültürü örneği toplandı ve tümünde *Lactobacillus acidophilus* üredi. Hasta 6 hafta penisilin ve gentamisin kombinasyon tedavisi uygulaması ile tamamen iyileşti. Bu vaka, altta yatan kapak hastalığı olanlarda dental işlemlerden önce antibiyotik profilaksisi ihtiyacının yanı sıra laktobasillere bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinde kombine antibiyotik kullanımının gerekliliğinin örneğidir.

Laktobasiller vankomisine (gram pozitif bakterilere etkili antibiyotik) dirençlidirler, diğer antibiyotikler de üremelerini inhibe eder ancak öldüremezler. Bu nedenle bu bakterilere bağlı endokardit ve fırsatçı enfeksiyonların tedavisi oldukça zordur. Bakterisidal etki için **penisilin** ve **aminoglikozid** kombinasyonu ile tedavi gereklidir.

Bifidobacterium ve Eubacterium

Bifidobacterium ve *Eubacterium* türleri orofarenks, kalın barsak ve vajinada sıklıkla bulunurlar. Bu bakteriler klinik örneklerden izole edilebilirler fakat virülansları çok düşüktür ve genellikle klinik önemi olmayan kontaminantlardır. Enfeksiyonda etyolojik ajan olarak kabul edilmeleri için birden fazla örnekte çok sayıda izole edilmeleri ve başka bir patojenik mikroorganizmanın bulunmaması gereklidir.

Olgu Çalışması ve Sorular

41 yaşındaki erkek hasta çenesindeki kronik akıntılı yaranın tedavisi için hastaneye geldi. Hastanın ağız hijyeni kötü ve ağız kokusu olup, başvurusundan 3 ay önce bazı dişlerini çektirmiş olduğu öğrenildi. Çürük dişlerin altında bazıları patlamış çok sayıda pustular nodul gözlendi. Drene edilen materyalde seroanjinöz sıvı ve küçük sert granüller mevcuttu.

1. Aktinomikoz tanısı düşünülmüştür. Bu tanıyı doğrulamak için örnekleri nasıl toplar ve nasıl nakledersiniz? Hangi tanısal testler uygulanabilir?
2. Aktinomikozun epidemiyolojisini tanımlayınız. Bu hasta için risk faktörü nedir?
2. *Propionibacterium* hangi hastalığa neden olur? Bu mikroorganizmanın en sık kaynağı nedir?

Kaynakça

Brook I, Frazier EH: Infections caused by *Propionibacterium* species. Rev Infect Dis 3:819-822, 1991.

Cannon JP, et al: Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: A retrospective review of over 200 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24:31-40, 2005.

Hofstad T: Current taxonomy of medically important nonsporing anaerobes. Rev Infect Dis 12(Suppl):122-126, 1990.

Hollick G: Isolation and identification of aerobic actinomycetes. Clin Microbiol Newsl 17:25-29, 1995.

Murdoch D: Gram-positive anaerobic cocci. Clin Microbiol Rev 11:81-120, 1998.

Pulverer G, Schutt-Gerowitt H, Schaal KP: Human cervicofacial actinomycoses: Microbiological data for 1997 cases. Clin Infect Dis 37:490-497, 2003.

Smego RA: Actinomycosis of the central nervous system. Rev Infect Dis 9:855-865, 1987.

Stackebrandt E, Rainey F, Ward-Rainey N: Proposal for a new hierarchic classification system, *Actinobacteria classis* nov. Int J Syst Bacteriol 47:479-491, 1997.

Tiveljung A, Forsum U, Monstein HJ: Classification of the genus *Mobiluncus* based on comparative partial 16S rRNA gene analysis. Int J Syst Bacteriol 46:332-336, 1996.

41

Anaerobik Gram-Negatif Bakteriler

Çeviren: Çağatay Acuner

Bu ders kitabının her bir baskısında, anaerobik gram-negatif çomak ve gram-negatif kok cinslerinin sayısı artmıştır. Birçok yeni cins, iyi-bilinen organizmaların yeniden sınıflandırılmasını temsil etmekte ve bazıları da yeni keşfedilen bakterileri temsil etmektedir. İnsan üst respiratuvar, gastrointestinal ve genitoüriner traktüslerini kolonize eden en önemli gram-negatif anaeroblar, *Bacteriodes*, *Fusobacterium*, *Parabacteriodes*, *Porphyromonas* ve *Prevotella* cinslerindeki çomaklar ve *Veillonella* cinsindeki koklardır (Kutu 41-1). Bu yerlerin her birisinde, anaeroblar predominant bakterilerdir; aerobik bakterileri 10- ile 1000-kat kadar aşarlar. Türlerin çeşitliliği de büyüktür; periodontal paketi kolonize eden 500 kadar farklı türdeki bakterilerin birçoğu anaeroblardır. Sayıca çoklukları ve çeşitliliklerine karşın, enfeksiyonların çoğunluğuna birkaç tür neden olur (Tablo 41-1). Patojenler arasında, en önemlisi, prototipik endojen anaerobik patojen olan ***Bacteroides fragilis***'tir.

Fizyoloji ve Yapı

Bir zamanlar, *Bacteroides* cinsi yaklaşık 50 türü içermekteydi, ancak bu türlerin birçoğu yeni cinslere aktarıldı. Güncel olarak *Bacteroides* cinsinde kalan türlerin ortak özelliği, %20 safralı ortamda, üremelerinin uyarılmasıdır. Tersine, safraya-duyarlı türler, diğer cinsler içinde yeniden sınıflandırılmışlardır; *Porphyromonas* (pigmentli, asakkarolitik çomaklar) ve *Prevotella* (pigmentli ve nonpigmentli, sakkarolitik çomaklar) gibi.

B. fragilis, bu cinsin en önemli üyesi, boyut ve şekil olarak pleomorfiktir ve Gram boyaması ile yapılan herhangi bir incelemede, karışık organizma popülasyonlarına benzerdir (Şekil 41-1). Diğer gram-negatif çomaklar çok küçük (örn. *Prevotella* türleri) veya uzamış (örn. *Fusobacterium*; Şekil 41-2) olabilir. Çoğu gram-negatif anaeroblar Gram boyamasına zayıf yanıt verirler, bu şekilde boyanmış örnekler dikkatlice incelenmelidir. *Bacteroides* türlerinin kültürde çabuk üremesine karşın, diğer anaerobik gram-negatif çomaklar müşkülpesenttir ve bakteriler saptanabilir olmadan önce kültürlerinin 3 gün veya daha uzun inkübe edilmesi gerekebilir.

Bacteroides'in tipik gram-negatif hücre duvarı yapısı vardır ve **polisakkarid kapsül**le çevrilmiş olabilir. Hücre duvarının major bileşeni, bir yüzey lipopolisakkaridid ir (LPS). Ancak, *Fusobacterium*'daki ve aerobik gram-negatif çomaklardaki LPS moleküllerinin tersine, *Bacteroides* LPS'sinin endotoksin aktivitesi yoktur veya çok azdır. Bunun nedeni, LPS'nin lipid A bileşeninin, glukozamin kalıntısı üzerindeki fosfat gruplarından yoksun olması ve amino şekerlerine bağlı yağ asitlerinin sayısının azalmış olmasıdır; her iki faktör de, pirojenik aktivitenin yitirilmesiyle ilişkilidir.

Anaerobik gram-negatif koklar, kontaminant olarak bulundukları durumlar dışında, klinik örneklerden nadiren izole edilirler. *Veillonella* cinsinin üyeleri, orofarinksteki predominant anaeroblardır, ancak, klinik örneklerden izole edilen tüm anaerobların %1'inden azını temsil ederler. Diğer anaerobik koklar, nadiren izole edilirler.

Patogenez ve İmmünite

İnsan vücudunu kolonize eden anaerobik türlerin çeşitliliğine karşın, görece olarak çok azı hastalıklara neden olmaktan sorumludur. Örneğin, *Parabacteroides distasonis* ve *Bacteroides thetaiotaomicron*, gastrointestinal traktüste bulunan predominant anaerobik gram-negatif çomaklardır; ancak, intraabdominal enfeksiyonların çoğunluğu, gastrointestinal floranın minör bir üyesi olan *B. fragilis* ile ilişkilidir. Bu ve diğer patojenik anaerobların artmış virülansı, organizmaların konak dokulara aderansını, konağın immün yanıtından korunmasını ve doku hasarını kolaylaştıran, çeşitli virülans faktörlerine bağlanmıştır.

Adezinler

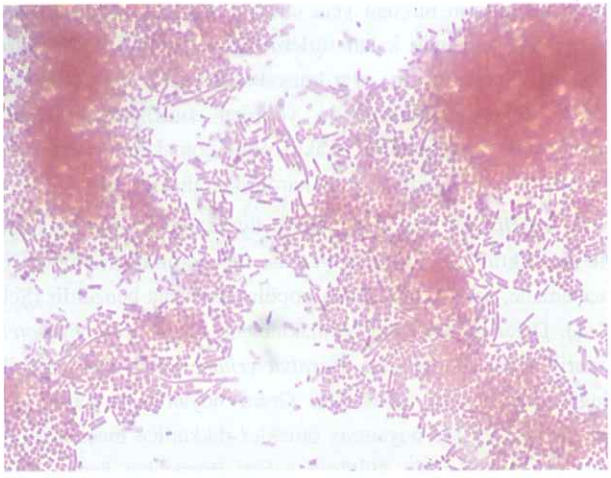
B. fragilis ve *Prevotella melaninogenica* kökenleri, peritoneal yüzeylere, diğer anaeroblardan daha etkili adere olabilir, çünkü yüzeyleri bir polisakkarid kapsül ile kaplanmıştır. *B. fragilis*, diğer

Kutu 41–1. Önemli Gram-Negatif Anaeroblar

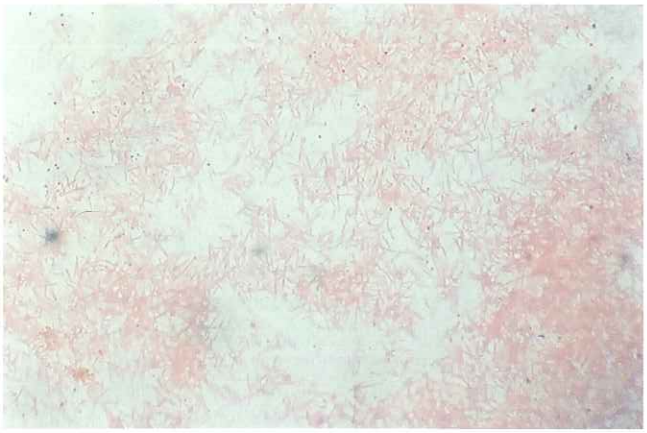
Organizma	Tarihsel Türetim
Bacteriodes	*bacter*, "değnek" veya "çomak"; *idus*, "şekil" (çomak-şekilli)
B. fragilis	*fragilis*, "kırılgan" (kırılgan koloni yapısıyla ilişkili)
B. thetaiotaomicron	Yunan harflerinden *theta, iota, omicron*
Fusobacterium	*fusus*, "iğ"; *bakterion* "küçük çomak" (küçük, iğ-şekilli çomak)
F. nucleatum	*nucleatum*, "iç çekirdeği" olmak veya çekirdekli (kolonilerin "benekli" veya buzlu-cam görünümüne göndermeyle)
F. necrophorum	*necros*, "ölü"; *phorum*, "taşıyan" (nekroz oluşturan)
Parabacteroides	*para*, "ile ilişkili" (*Bacteroides* ile ilişkili)
P. distasonis	*distasonis*, Distaso (A. Distaso, Romanyalı bir bakterioyolojistin adından)
Porphyromonas	*porphyreos*, "mor"; *monas*, "birim" (pigmentli çomaklar)
P. asaccharolytica	*a*, "değil"; *sacchar*, "şeker"; *lyticus* "parçalamak" (şekeri sindirmeyen; asakkarolitik)
P. gingivalis	*gingivalis*, "diş etlerinin"
Prevotella	*Prevotella*, (anaerobik mikrobiyolojinin öncülerinden Fransız mikrobiyolog A. R. Prevot'nun adından)
P. intermedia	*intermedius*, "ara" (Daha önce *Bacteroides melaninogenicus*'un üç alt-türünden biri olarak sınıflandırılmıştır: subsp. melaninogenicus, subsp. intermedius ve subsp. asaccharolyticus)
P. melaninogenica	*melas*, "siyah"; *genicus*, "üreten" (siyah renk veya koloni oluşturan)
P. bivia	*bivius*, "iki yolu olan" (türün sakkarolitik ve proteolitik aktiviteleriyle ilişkili)
P. disiens	*disiens*, "iki yoldan giden" (sakkarolitik ve proteolitik aktiviteler)
Veillonella parvula	*Veillonella*, tip türü izole eden Fransız bakteriyolog A. Veillon'nun adından; *parvula*, "çok küçük" (kokların boyutuna göndermeyle-bakteriyoloğa değil!)

Tablo 41–1. İnsan Hastalığından Sorumlu Olan Predominant Anaerobik Gram-Negatif Bakteriler

Enfeksiyon	Bakteriler
Baş ve Boyun	*Bacteroides urealyticus*
	Fusobacterium nucleatum
	Fusobacterium necrophorum
	Porphyromonas asaccharolytica
	Porphyromonas gingivalis
	Prevotella intermedia
	Prevotella melaninogenica
	Veillonella parvula
İntraabdominal	*Bacteriodes fragilis*
	Bacteroides thetaiotaomicron
	P. melaninogenica
Jinekolojik	*B. fragilis*
	Prevotella bivia
	Prevotella disiens
Deri ve yumuşak doku	*B. fragilis*
Bakteriyemi	*B. fragilis*
	B. thetaiotaomicron
	Fusobacterium spp.



Şekil 41–1. *Bacteroides fragilis.* Organizmalar, soluk-boyanan, pleomorfik, gram-negatif çomaklar olarak görünür.



Şekil 41–2. *Fusobacterium nucleatum.* Organizmalar, ince, soluk-boyanan ve sivri uçları olan (örn. fusiform) uzamış görünümdedir.

Bacteroides türleri ve *Porphyromonas gingivalis* epitelyal hücrelere ve ekstrasellüler moleküllere (örn. fibrinojen, fibronektin, laktoferrin), fimbriaları aracılığı ile adere olabilir. *P. gingivalis*'in fimbriaları, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interlökin-1 beta (IL-1β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun indüklenmesinde de önemlidir.

Fagositoza Karşı Korunma

Bu organizmaların kapsüler polisakkaridi, diğer bakteriyel kapsüller gibi, antifagositiktir. Buna ek olarak, anaerobik metabolizma sırasında üretilen kısa-zincirli yağ asitleri (örn. suksinik asit), fagositozu ve intrasellüler öldürmeyi inhibe eder. Son olarak, bazı *Porphyromonas* ve *Prevotella* türleri tarafından, immunoglobulinleri degrade eden proteazlar üretilir.

Oksijen Toksisitesine Karşı Korunma

Hastalığa neden olabilen anaeroblar, genellikle, oksijene maruz kalmayı tolere edebilirler. Hidrojen peroksiti ve süperoksit serbest radikallerini (O_2) inaktive eden, sırasıyla, katalaz ve süperoksit dismutaz, birçok patojenik kökende vardır.

Doku Hasarı

Çeşitli sitotoksik enzimler, gram-negatif anaeroblarla ilişkilendirilmiştir. Bu enzimlerin birçoğu, hem virülan ve hem de avirülan izolatlarda bulunur. Buna karşın, bu organizmaların doku hasarına neden olma, immunoglobulinleri inaktive etme ve oksijen toksisitesine direnç gösterme (süperoksit dismutaz) yetenekleri, anaerobik enfeksiyonların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.

Toksin Üretimi

Diyareal hastalıklara neden olan, enterotoksijenik *B. fragilis* kökenleri, **ısıya-dayanıksız çinko metalloproteaz toksini** (***B. fragilis* toksini** [**BFT**]) üretirler. Bu toksin, klorid sekresyonu ve sıvı yitirilmesinin stimülasyonu ile sonuçlanan, F-aktin yeniden-düzenlenmesi yoluyla intestinal epitelin morfolojik değişikliklerine neden olur. Bu enterotoksin, intestinal epitel hücreleri tarafından IL-8 sekresyonunu da indükler, böylece, epitelin inflamatuvar hasarına katkıda bulunur.

Epidemiyoloji

Daha önce belirtildiği gibi, anaerobik gram-negatif koklar ve çomaklar, insan vücudunu büyük sayılarda kolonize ederler. Bu yerlerdeki birçok önemli işlevleri; kalıcı bakteriyel florayı stabilize etmeyi, ekzojen kaynaklardan patojenik organizmaların kolonizasyonunu önlemeyi ve gıdaların sindirimine yardımcı olmayı içerir. Bu normal koruyucu organizmalar, endojen yerlerinden, normalde steril olan yerlere geçerlerse, ciddi hastalık oluştururlar (açk. gram-pozitif, spor-oluşturmayan anaeroblar için Bölüm 40'da anlatılanlarla aynı biçimde). Kalıcı floradaki organizmalar, normalde kolonize mukozal yüzeylerden, travma veya hastalık yoluyla, steril dokulara veya sıvılara yayılabilir.

Beklendiği gibi, bu endojen enfeksiyonlar, organizmaların polimikrobiyal bir karışımının varlığı ile karakterizedir. Ancak, sağlıklı mukozal yüzeylerdeki organizma karışımlarının hastalıklı dokulardaki karışımdan farklı olduğunu kavramak önemlidir. Bu farklılık, patojenik organizmaların Virülans potansiyeliyle ve mukozal yüzeylerde göreceli olarak küçük sayılarda var olmaktayken, enfeksiyon yerindeki predominant organizmalar olmalarını sağlayan artış yeteneğiyle bağlantılıdır. Örneğin, *B. fragilis*, plöropulmoner, intraabdominal ve genital enfeksiyonlarla sıklıkla ilişkilidir. Ancak, bu organizma, kolonik floranın %1'inden azını oluşturur ve yüksek düzeyde seçici teknikler kullanılmadıkça, sağlıklı insanların orofarinksinden veya genital traktüsünden nadiren izole edilir.

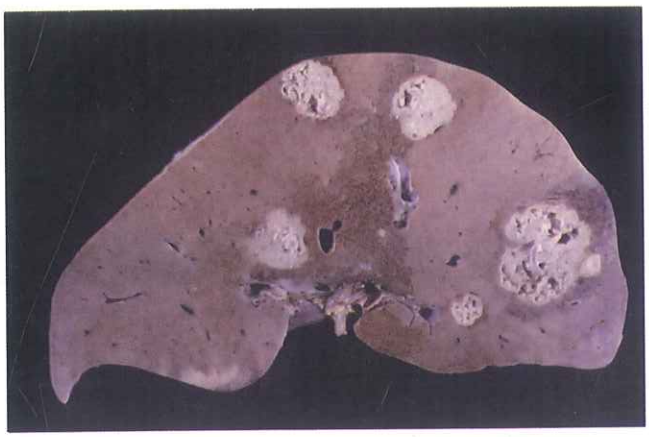
Klinik Hastalıklar

Solunum Yolları Enfeksiyonları

Sinüslerin ve kulakların kronik enfeksiyonlarının yaklaşık yarısı ve periodontal enfeksiyonların tamamına yakını; *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* ve non-*fragilis Bacteroides* en sık izole edilenler olmak üzere, gram-negatif anaerobların karışımlarını içerir. Oral sekresyonların aspirasyonu öyküsü olmadıkça, anaeroblar, alt solunum yolları enfeksiyonları ile daha az sıklıkla ilişkilidir.

Beyin Absesi

Beyinin anaerobik enfeksiyonları, tipik olarak, kronik sinüzit veya otit öyküsü ile ilişkilidir. Böylesine bir öykü, beyinin içine doğrudan uzanmanın radyolojik kanıtıyla doğrulanır. Böyle enfeksiyonların daha az sıklıktaki nedeni ise, pulmoner bir kaynaktan bakteriyemi ile yayılımdır. Bu durumda, çoklu abseler



Şekil 41–3. *Bacteriodes fragilis* ile oluşan karaciğer apsesi.

vardır. Bu polimikrobiyal enfeksiyonlarda, *Prevotella*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium* (yanı sıra, *Peptostreptococcus* ve diğer anaerobik ve aerobik koklar) en sık anaeroblardır.

İntraabdominal Enfeksiyonlar

Gastrointestinal traktüsü kolonize eden bakteri popülasyonlarının çeşitliliğine karşın, göreceli olarak çok azı intraabdominal enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu enfeksiyonların tamamına yakınında, *B. fragilis* en sık organizma olmak üzere, anaeroblar izole edilir (Şekil 41-3). Diğer önemli anaeroblar, *B. thetaiotaomicron* ve *P. melaninogenica*'nın yanı sıra, anaerobik ve aerobik gram-pozitif koklardır.

Jinekolojik Enfeksiyonlar

Anaerob karışımları, kadın genital traktüs enfeksiyonlarına (örn. pelvik inflamatuvar hastalık, abseler, endometrit, cerrahi yara enfeksiyonları) neden olmaktan sıklıkla sorumludur. Bu enfeksiyonları olan kadınlarda çeşitli anaeroblar izole edilebilmesine karşın, *Prevotella bivia* ve *Prevotella disiens* en önemlileridir; *B. fragilis*, abse formasyonundan sıklıkla sorumludur.

Deri ve Yumuşak-Doku Enfeksiyonları (Klinik Olgu 41-1)

Anaerobik gram-negatif bakterilerin derinin normal florasının bir parçası olmamalarına karşın (*Peptostreptococcus* ve *Propionibacterium* organizmalarının tersine), bir ısırık veya travmatize yüzeyin kontaminasyonu yoluyla giriş yapabilirler. Bazı durumlarda, organizmalar, hastalık oluşturmaksızın yalnızca bir yarayı kolonize ederler; diğer durumlarda, kolonizasyon, çabukça, myonekrozis gibi yaşamı-tehdit edici bir hastalığa gelişebilir (Şekil 41-4). *B. fragilis*, önemli hastalıkla en sık ilişkili organizmadır.

Bakteriyemi

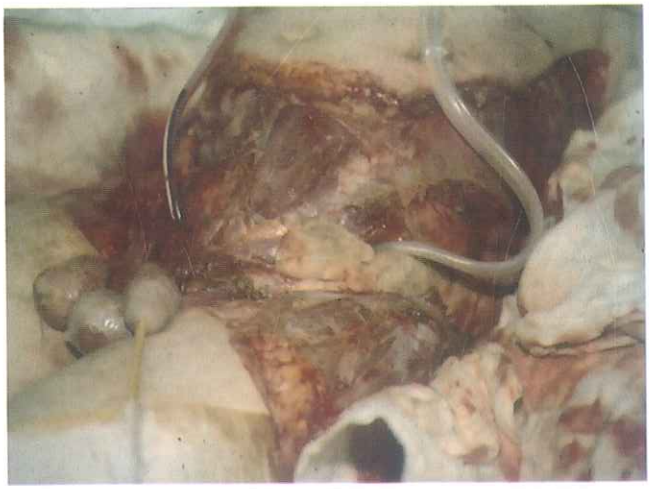
Bir zamanlar, klinik olarak önemli bakteriyemi olgularının tümünün %20'sinden fazlasından anaeroblar sorumluydu; ancak, şimdilerde, bu tür enfeksiyonların %1 ile %3'üne neden olmaktadırlar. Hastalığın insidansının azalması tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen, geniş-spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olabilir. *B. fragilis*, kan kültürlerinden en sık olarak izole edilen anaerobdur.

Klinik Olgu 41–1. Retroperitoneal Nekrotizan Fasiit

Pryor ve ark. (Crit Care Med 29:1071-1073, 2001) polimikrobiyal fasiiti olan şansız bir hasta tanımlamışlardır. On-yıllık HIV enfeksiyonu öyküsü olan 38-yaşındaki erkek bir hasta, komplike-olmayan bir hemoroidektomi geçirmiştir. Sonraki 5 gün süresinde, bulantı ve kusma ile birlikte kalça ve uyluk ağrısı gelişmiştir. Hasta hastaneye başvurduğunda, 120 vuruş/dakika kalp hızı, 120/60 mmHg kan basıncı 22 soluma/dakika solunum hızı ve 38.5 _C vücut sıcaklığı vardır. Fizik muayenede, cerrahi bölgesinde, uyluklarda, yanlarda, abdominal duvar çevresinde yaygın eritem saptanmıştır. Eritem bölgelerinin altındaki doku alanlarında ve üst göğüs bölgesine yayılan gaz gözlenmiştir. Cerrahide, yaygın doku nekrozu alanları ve kötü-kokulu kahverengimsi eksüda saptanmıştır. Tutulumun olduğu dokuları agresif olarak debride etmek için birden çok cerrahi girişim gerekli olmuştur. Cerrahide elde edilen kültürlerde, *Escherichia coli*, beta-hemolitik streptokok ve *Bacteroides fragilis*'in predominant olduğu aerobik ve anaerobik organizmaların bir karışımı üremiştir. Bu klinik olgu, rektal cerrahinin potansiyel komplikasyonlarını sergiler: dokuların agresif hasarı, *B. fragilis* baskın organizma olmak üzere polimikrobik etyoloji ve gaz üretimi ile kötü-kokulu nekrotik doku.

Gastroenterit

Enterotoksin-üreten *B. fragilis* kökenleri, kendini-sınırlayan sulu diyare oluşturabilir. Yetişkinlerde de hastalık bildirilmiş olmasına



Şekil 41–4. *Bacteroides fragilis* ve diğer anaerobları içeren sinerjistik polimikrobiyal enfeksiyon. Enfeksiyon, skrotumda başlamış ve yaygın miyonekrozisle birlikte, hızla yukarıda göğüse ve aşağıda uyluklara yayılmıştır.

rağmen, enfeksiyonların büyük çoğunluğu, 5 yaşından küçük çocuklarda gözlenmiştir.

Laboratuvar Tanısı

Mikroskopi

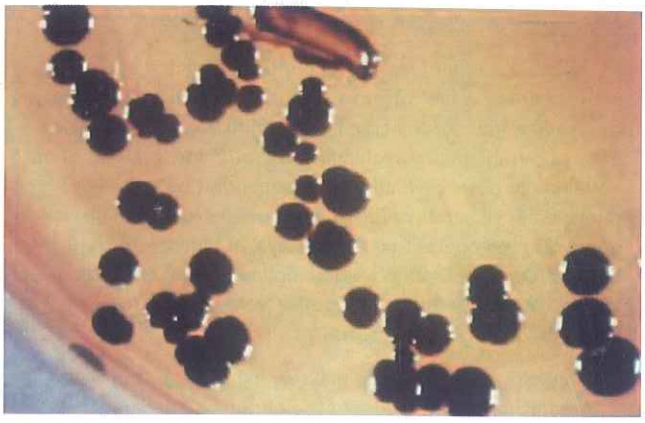
Anaerobik enfeksiyondan şüphelenilen hastalardan alınan örneklerin mikroskopik incelemesi yararlı olabilir. Bakterilerin soluk ve düzensiz boyanabilmesine rağmen, pleomorfik, gram-negatif çomakların bulunması, ön bilgi olarak işe yarayabilir.

Kültür

Örnekler, oksijensiz bir sistem içine alınmalı ve laboratuvara transport edilmeli, anaerobları üretmek için özgül olan bir besiyerine hızla ekilmeli ve anaerobik ortamda inkübe edilmelidir. Çoğu anaerobik enfeksiyonlar endojen olduğu için, komşu mukozal yüzeylerde bulunan normal bakteriyal popülasyonlarla kontamine etmeyecek biçimde örnek alınması önemlidir. Örnekler, nemli bir ortamda tutulmalıdır, çünkü kuruluk, önemli düzeyde bakteri yitirilmesine neden olur.

Çoğu *Bacteroides* hızla ürer ve 2 gün içinde saptanmalıdır; ancak, diğer anaerobların daha uzun süreyle inkübe edilmesi gerekebilir. Buna ek olarak, polimikrobiyal enfeksiyonlarda var olan farklı organizmalar nedeniyle klinik olarak önemli tüm bakterilerin elde edilmesi bazen zordur. Safra eklenen besiyerleri gibi seçici besiyerlerinin kullanılması, çoğu önemli anaerobların elde edilmesini kolaylaştırmıştır (Şekil. 41-5). Buna ek olarak, lize-kanla-zenginleştirilmiş besiyerleri *Porphyromonas* ve *Prevotella* gibi organizmaların pigment üretimini uyarır (Şekil 41-6).

Şekil 41–5. *Bacteroides fragilis*'in *Bacteroides* safra-eskulin agardaki üremesi. Aerobik veanaerobik bakterilerin çoğunluğu, bu besiyerindeki safra ve gentamisin ile inhibe olurken, *B. fragilis* grup organizmaları, safra ile uyarılır, gentamisine dirençlidir ve siyah bir çökelti oluşturarak eskulini hidrolize edebilir.



Şekil 41–6. *Prevotella*'nın lize kanlı agardaki üremesi. Kolonilerin siyah pigmentasyonuna dikkat ediniz.

Biyokimyasal Tanımlama

B. fragilis grubunun ön tanısı; (1) Gram boyaması ve koloni morfolojisi, (2) **kanamisin, vankomisin ve kolistine direnç** ve (3) **%20 safralı ortamda üreme**nin uyarılması ile yapılabilir. Bu grubun ve diğer gram-negatif anaerobların kesin tanımlanması, önceden üretilmiş enzimlerin aktivitesini ölçen ticari olarak hazırlanmış biyokimyasal sistemler kullanılarak veya türe-özgül genlerin (örn. 16S ribozomal RNA geni) dizi analizi ile yapılır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Ciddi anaerobik enfeksiyonların yönetimi için temel yaklaşım, antibiyotik tedavisi ve cerrahi girişimin birlikte uygulanmasıdır. *B. fragilis* grubunun tamamına yakını, birçok *Prevotella* ve *Porphyromonas* türleri ve bazı *Fusobacterium* izolatları, β-laktamaz üretir. Bu enzim, bakteriyi, penisiline ve birçok sefalosporinlere dirençli kılar. Gram-negatif anaerobik çomaklara karşı en iyi aktivitesi olan antibiyotikler, metronidazol, karbapenemler (örn. imipenem, meropenem) ve β-laktam-β-laktamaz inhibitörleridir (örn. piperasilin-tazobaktam). *Bacteroides*'teki, plazmid aracılı olan klindamisin direnci, daha yaygın duruma gelmiştir; günümüzde, Birleşik Devletler'deki izolatların ortalama %20 ile %25'i dirençlidir.

Bacteroides türleri, normal mikrobiyal floranın önemli bir kısmını oluşturduğu için ve enfeksiyonlar, organizmaların endojen yayılımından kaynaklandığı için, hastalığın kontrolü neredeyse olanaksızdır. Ancak, mukozal yüzeyler çevresindeki doğal bariyerlerin, tanısal veya cerrahi prosedürlerle hasarlanmasının, bu organizmaları, normalde steril olan bölgelere sokabileceğinin bilinmesi önemlidir. Eğer bariyerler aşılırsa, antibiyotiklerle profilaktik tedavi endike olabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

65 yaşında erkek bir hasta, yerel bir hastanenin acil servisine girer. Abdominal hassasiyet ve 40°C vücut sıcaklığı ile akut olarak hastalanmış gibi görünmektedir. Apendisitten şüphenildiği için, hastaya cerrahi girişim uygulanır. Laparotomide, yaklaşık 20 mL kötü-kokulu püyle çevrilmiş rüptüre apendisit bulunur. Püy direne edilir ve aerobik anaerobik bakteriyel kültür analizi için gönderilir. Postoperatif olarak, hastaya, antibiyotik tedavisi başlanır. Örneğin Gram boyaması, polimikrobiyal organizma karışımı sergiler ve kültür, *B. fragilis, Escherichia coli ve Enterococcus faecalis* için pozitiftir.

1. Abse oluşumuna neden olmaktan, hangi organizma veya organizmalar sorumludur? Abse oluşumuna neden olmaktan hangi virülans faktörleri sorumludur?
2. *B. fragilis* başka hangi vücut bölgelerinde enfeksiyona neden olur?
3. Bu polimikrobiyal enfeksiyonu yönetmek için hangi antibiyotikler seçilmelidir?
4. İnsan hastalığının önemli nedeni olan diğer anaerobik gram-negatif çomaklar hangileridir?

Kaynakça

Aldridge KE, et al: Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: Distribution of species, β-lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns. Antimicrob Agents Chemother 47:148-156, 2003.

Aldridge KE, O'Brien M: In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group species: Change in isolation rates significantly affects overall susceptibility data. J Clin Microbiol 40:4349-4352, 2002.

Bjornson AB: Role of humoral factors in host resistance to the *Bacteroides fragilis* group. Rev Infect Dis 12:S161-S168, 1990.

Duerden B: Virulence factors in anaerobes. Clin Infect Dis 18(Suppl 4): S253-S259, 1994.

Finegold SM, Baron EJ, Wexler HM: A Clinical Guide to Anaerobic Infections. Belmont, Calif, Star, 1992.

Jousimies-Somer H, Summanen P: Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic gram-negative bacteria (excluding spirochetes). Clin Infect Dis 35(Suppl 1):S17-S21, 2002.

Wu S, et al: Diversity of the metalloprotease toxin produced by enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. Infect Immun 70:2463-2471, 2002.

42

Treponema, Borrelia ve Leptospira

Çeviren: Dilara Öğünç ve Gözde Öngüt

Spirochaetales takımında yer alan bakteriler ortak morfolojik özelliklerine göre gruplandırılırlar. Bu spiroketler ince, sarmal şekilli (0.1-0.5 x 5-20 µm) gram-negatif bakterilerdir. Spirochaetales takımı üç aile ve 13 cinse ayrılmakta, bunlardan üçü (*Treponema, Borrelia* ve *Leptospira)* insanda hastalık oluşturabilmektedir (Tablo 42-1, Kutu 42-1).

Treponema (Kutu 42-2)

İnsanda hastalık oluşturan iki Treponema türü *Treponema pallidum* (üç alt tür içerir) ve *Treponema carateum*'dur. Tümü morfolojik olarak birbirinin aynı olup insanda benzer serolojik yanıt oluştururlar ve penisiline duyarlıdırlar. Bu mikroorganizmalar birbirlerinden epidemiyolojik özellikleri ve oluşturdukları klinik tablolarla ayrılırlar. *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (bu bölümde *Treponema pallidum* olarak geçecektir) cinsel yolla bulaşan **sifiliz**; *Treponema pallidum* subspecies *endemicum* endemik sifiliz **(bejel);** *Treponema pallidum* subspecies *pertenue* **yaws;** *T. carateum* **pinta** hastalıklarının etkenleridir. Bejel, yaws ve pinta cinsel yolla bulaşan hastalık değildir. Bu bölümde önce sifiliz tartışılacak diğer treponemalar ise bölümün sonunda yer alacaktır.

Fizyoloji ve Yapı

T. pallidum ve ilişkili patojenik treponemalar ince, spiralleri düzenli sık aralıklarla sarılmış bobine benzeyen, uçları ise düz ve sivri olan spiroketlerdir. Her bir uç kısmında 3 adet periplazmik flajella girişi bulunmaktadır. Hücresiz ortamlarda üreyemezler. Tavşan epitelyum hücre kültürlerinde sınırlı çoğalma gösterirler, replikasyonları yavaştır (Bölünme zamanı: 30 saat) ve sadece birkaç nesil canlılıklarını sürdürürler. *T. pallidum*'un invitro koşullarda üretilememesinin nedeni trikarboksilik asit siklusunun olmayışı ve pürin, pirimidin ile aminoasitlerin çoğu için konak hücrelerine bağımlı olmalarıdır. Bu spiroketler mikroaerofilik veya anaerobik mikroorganizmalardır ve oksijenin toksik etkisine oldukça duyarlıdırlar. Genom sekansı incelendiğinde katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerini kodlayan genlerinin olmadığı gözlenir.

Gram veya Giemsa boyama yöntemleri ile boyanmış örneklerin ışık mikroskobunda incelenmesi ile görülemeyecek kadar ince mikroorganizmalardır. Ancak hareketli formları karanlık alan mikroskopisi veya floresanla işaretli spesifik antitreponemal antikorlarla boyanarak görülebilirler.

Patogenez ve İmmünite

T. pallidum'un invitro ortamlarda yüksek konsantrasyonlarda üreyememesi bu mikroorganizmanın spesifik virülans faktörlerinin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte tüm genom sekansının incelenmesi ve spirokete özel yapısal özellikler bu mikroorganizma ile ilgili bilgi edinilmesini sağlamıştır. Bakteri sitoplazmik membranında çok sayıda lipoprotein bulunmasına rağmen bunlar genellikle dış membran yüzeyinde bulunmazlar. Hücre yüzeyinde türe spesifik antijenlerin bulunmaması spiroketin immün sistemden kaçışını sağlar. Bakteri fagositoza dirençli olmasına rağmen konak fibronektinine yapışıp konak dokularıyla direk ilişki kurabilmektedir. Genom sekans analizi bakterinin beş hemolizininin olduğunu göstermektedir, ancak bunlardan hangisinin doku hasarına yol açtığı belirlenememiştir. Kesin olarak gösterilmese de hyalüronidaz üretiminin perivasküler infiltrasyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Araştırmacıların çoğu sifilizde gözlenen doku hasarı ve lezyonların primer nedeninin enfeksiyona karşı konak immün yanıtı olduğunu düşünmektedir.

Sifilizin klinik seyrinde üç dönem görülür. Başlangıç veya **primer dönem** spiroketin penetre olduğu yerde bir veya birden fazla deri lezyonu (şankr) ile karakterizedir (Şekil 42-1). Enfeksiyondan kısa süre sonra spiroketler kan dolaşımıyla yayılsa da şankr başlangıç replikasyonun primer bölgesidir. Lezyonların

Tablo 42–1. Spirochaetales Takımındaki Tıbbi Önemi Olan Genuslar

Spirochaetales	İnsanda Oluşturduğu Hastalık	Etyolojik Ajan
Spirochaetaceae ailesi		
Borrelia genusu	Epidemik tekrarlayan ateş	*Borrelia recurrentis*
	Epidemik tekrarlayan ateş	*Borrelia* türlerinin çoğu
	Lyme borelyozu	*Borrelia burgdorferi, Borrelia garinii, Borrelia afzelii*
	Cinsel yolla bulaşan sifiliz	*Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
Treponema genusu	Endemik sifiliz (Bejel)	*T. pallidum* subsp. *endemicum*
	Yaws	*T. pallidum* subsp. *pertenue*
	Pinta	*Treponema carateum*
Family Leptospiraceae		
Leptospira genusu	Leptospiroz	*Leptospira* spp.

histolojik incelenmesinde endarterit, periarterit (tüm dönemlerdeki karakteristik sifiliz lezyonu) ile ülserin polimorfonükleer lökositler ve makrofajlarla infiltre olduğu gözlenir. Fagositik hücrelerce spiroketler fagosite edilse de bakteri genellikle canlı kalır. **Sekonder dönemde** tüm vücuda yayılan belirgin deri lezyonları ile birlikte dissemine hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkar (Şekil 42-2). Primer ve sekonder dönemlerden sonra spontan remisyon oluşabileceği gibi, hastalık hemen neredeyse tüm dokuların tutulabildiği **geç döneme** ilerler. Her dönem spiroketin çoğaldığı ve doku hasarı oluşturduğu bölgeleri göstermektedir. Replikasyonun yavaş olmasına karşın şankr ve sekonder lezyonlarda çok sayıda mikroorganizma bulunması bu dönemlerde hastanın çok bulaştırıcı olmasına yol açar.

Kutu 42–1. Önemli Spiroketler

Organizma	Tarihsel Köken
Treponema	*trepo,* "dönen"; *nema,* "tehlike" (dönen tehlike; bakterinin morfolojisi nedeniyle verilmiş)
T. pallidum	*pallidum,* "soluk" (bakterinin geleneksel boyalarla boyanmaması nedeniyle verilmiş isimdir)
T. carateum	*carate,* Güney Amerika hastalığının adı, pinta
Borrelia	İsmini *A. Borrel*'den almıştır
B. recurrentis	*recurrens,* "tekrarlayan" (tekrarlayan ateşi tanımlar)
B. hermsii	*hermsii* (adını *Ornithodoros hermsii* isimli vektör keneden alır)
B. burgdorferi	Adını *W. Burgdorfer*'den almaktadır
Leptospira	*lepto,* "ince"; *spira,* "sarmal" (ince sarmal; bakterinin morfolojisi nedeniyle verilmiştir)

Epidemiyoloji

Sifiliz tüm dünyada görülen ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında 3. sırada yer alan (*Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonlarından sonra) enfeksiyondur. 1940'lı yılların

Kutu 42–2. Özet: *Treponema pallidum*

Biyoloji, Virulans ve Hastalık

Karanlık alan mikroskobisiyle görülebilen Gram ve Giemsa boyalarıyla görülemeyecek kadar ince, sarmal şekilli spirokettir (0,1-0,2 x 6-20 µm)
Dış membran proteileri konak hücrelere tutunmayı sağlar
Hyalüronidaz perivasküler infiltrasyonu kolaylaştırır
Fibronektinle sarılı oluşu fagositoza karşı korur
Doku hasarı primer olarak enjeksiyona karşı konak immün yanıtı sonucu oluşur
Oluşan hastalıklar sifiliz, bejel, yaws ve pintadır

Epidemiyoloji

İnsan tek doğal konaktır
Cinsel yolla bulaşan sifiliz cinsel temas veya konjenital olarak bulaşır
Sifiliz tüm dünyada yaygın olup insidansında mevsimsel farklılıklar yoktur

Tanı

Sifilizin primer primer veya sekonder dönemlerinde mukozal ülserler varsa karanlık alan veya direkt floresan antikor mikroskopisi kullanılır
Sifilizin sekonder ve geç dönemlerinde serolojik testlerin duyarlılığı yüksektir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Penisilin tercih edilir, penisiline allerjisi olan hastalarda tetrasiklin veya doksisiklin kullanılır
Güvenli cinsel uygulamalar vurgulanmalı ve enfekte olan hastanın partneri tedavi edilmelidir
Aşısı bulunmamaktadır

Şekil 42–1. Peniste primer sankr. Sekonder bakteriyel enfeksiyon eklenmediği sürece ağrısız bir lezyondur. Bu lezyonda çok sayıda spiroket bulunmaktadır. *(Morse S, ve ark: Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. St Louis, Mosby, 2003 kitabından alınmıştır.)*

Şekil 42–2. Sekonder sifilizde yaygın raş. *(Habif TP: Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. St Louis, Mosby, 1996.)*

başlangıcında penisilin tedavisinin girişinden sonra hastalığın insidansının düşmesine rağmen cinsel uygulamalardaki değişikliklerin (örn: 1960'larda doğum kontrol haplarının kullanılması, 1970'lerde homoseksüel hamamlarının, 1990'larda genelevlerin ve buna bağlı kristalize kokain kullanımının artması) sonucu olarak periyodik artışlar gözlenmektedir. Bu tedirgin edici süreç bugün de sürmektedir. 2000-2006 yılları arasında primer olarak homoseksüel erkeklerde yeni kazanılmış vakalarda (örn: primer ve sekonder sifiliz) %50 artış saptanmıştır. Bu hastalar hastalığın bulaşmasında ve genital lezyon varlığında *Human immunodeficiency virus*'un (HIV) kazanılmasında artmış riske sahiptirler. Sifilizin eliminasyonu için planlanmış halk sağlığı önlemlerine rağmen cinsel aktif popülasyonda hastalık halen önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Sifiliz insanlara özgü bir hastalık olup başka bilinen doğal konağı bulunmamaktadır. *T. pallidum* oldukça labil, kuruluğa ve dezenfektanlarla temas halinde canlılığını sürdüremeyen mikroorganizmalardır. Bu nedenle klozetler gibi cansız objelerle temas sonucu bulaşmaz. En sık bulaş yolu direkt cinsel ilişkidir. Hastalık konjenital yolla veya kontamine kan transfüzyonuyla da bulaşabilir. Sifiliz çok bulaşıcı bir hastalık değildir, tek bir cinsel ilişki sonrası hastalık oluşma riskinin %30 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bulaştırıcılık enfekte kişinin hastalığının dönemi ile de ilişkilidir. Önceden belirtildiği gibi bu spiroketler kuru cilt üzerinde yaşayamazlar. *T. pallidum*'un geçişi primer olarak çok sayıda organizma içeren nemli, deri ve mukoza lezyonlarının bulunduğu hastalığın erken dönemlerinde olur. Hastalığın erken dönemlerinde bakteriyemi gelişir, eğer hastalık tedavi edilmezse bakteriyemi sekiz yıl gibi uzun süre devam edebilir. Bu dönemde herhangi bir zamanda anneden bebeğe konjenital geçiş olabilir. Sekiz yıl sonra hastalık hala aktif kalabilir ancak bakteriyeminin olmadığı düşünülmektedir.

Yaptığı Hastalıklar (Klinik Olgu 42-1)

Primer Sifiliz

Önceden belirtildiği gibi ilk sifiliz şankrı spiroketin inokülasyon yerinde gelişir. Enfeksiyondan 10-90 gün sonra lezyonlar ortaya

Klinik Olgu 42–1. Sifilizin Tarihçesi

Sifilizin orjini yıllardan beri tartışmalı bir konudur. Amerika, Avrupa, Asya ve Afrika'da toplanan iskelet kalıntılarının incelenmesi bu konuya bir miktar açıklık getirebilmiştir. Sifiliz olarak bildiğimiz hastalık yaws'tan ve bejelden orijin almıştır. Bu hastalıkların her biri farklı kemik değişiklikleri oluşturur. Treponemal hastalığa ait ilk kanıt Afrika'da saptanmış olup, Asya yoluyla Amerika'ya yayıldığı anlaşılmaktadır. Columbus'un Amerika seferi sırasında Yeni Dünya'da Dominik Cumhuriyeti de dahil olmak üzere karaya ayak bastığı her yerde sifiliz saptanmıştır. Tersine, Columbus'un Amerika'yı keşfinden önceki dönemde Avrupa, Afrika veya Asya'da sifilize ait bir kanıt bulunamamıştır. Muhtemelen Columbus'un ekibi bu yeni dünya hastalığına yakalanmış, ülkelerine döndüklerinde de hastalığı eski dünya insanlarına bulaştırmışlardır.

çıkar, papül şeklinde başlar ancak aşınmayla kenarları yüksek ağrısız ülser haline gelir (Bkz Şekil 42-1). Hastaların çoğunda şankrdan 1-2 hafta sonra gelişen ağrısız bölgesel lenfadenopati spiroketlerin çoğaldığı lokal odağı göstermektedir. Şankr çok miktarda spiroket içermektedir ve tüm vücuda kan ve lenfatikler yoluyla yayılır. Ülserin iki ay içinde kendiliğinden iyileşmesi (düzelmesi) hastaya iyileştiği hissini verir.

Sekonder Sifiliz

Yaygın hastalığın klinik bulguları sifilizin sekonder dönemine damgasını vurur. Bu dönemde hastada tipik olarak boğaz ağrısı, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, iştahsızlık, lenfadenopati (lenf nodlarının şişmesi), yaygın mukokutanöz döküntü ile birlikte grip benzeri semptomlar görülür. Farklı döküntü şekilleri görülebilir (makül, papül, püstül), tüm vücut yüzeyini kaplayabilir (avuç içi, ayak tabanları dahil) ve iyileşme yavaş olup haftalar ve aylar sürebilir. Derinin nemli katlantılı bölgelerinde **condyloma lata** adı verilen deriden kabarık lezyonlar gelişebilir, ağız ve diğer mukozalarda erozyonlar meydana gelebilir. Primer şankrda olduğu gibi bu lezyonların da bulaştırıcılığı çok yüksektir. Döküntü ve semptomlar birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşebilir, hasta latent veya hastalığın inaktif olduğu döneme girer.

Tersiyer (Geç) Sifiliz

Tedavi edilmeyen hastaların üçte biri sifilizin tersiyer dönemine ilerler. Birkaç yıl-dekadlar sürebilen asemptomatik dönemin ardından karakteristik özelliği yaygın, kronik enflamasyon olan geç sifilizin klinik belirtileri ortaya çıkar, hemen hemen herhangi bir organ veya dokuda hasara (ör: arterit, demans, körlük gibi) yol açabilir. Kemik, deri ve diğer dokularda granülomatöz lezyonlar (**gomlar**) bulunabilir. Geç sifilizin nomenklatürü primer olarak etkilenen organı (örn: nörosifiliz, kardiyovasküler sifiliz gibi) göstermektedir. Kazanılmış immünyetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda gösterildiği üzere erken sifilizli olguların uygun tedavisine rağmen nörosifiliz insidansı artmıştır. Ek olarak, hastalığın erken döneminde spiroketler santral sinir sistemine girer ve menenjit gibi nörolojik semptomlar hastalığın ilk birkaç ayı içinde gelişebilir. Bu nedenle nörosifiliz geç sifilize özgü bir belirti değildir.

Konjenital Sifiliz

İntrauterin enfeksiyon fetüste ciddi hastalığa yol açabilmekte ve latent enfeksiyon, çoklu organ malformasyonları ve ölü fetüse neden olabilmektedir. Enfekte infantların çoğu hastalığın klinik belirtileri olmadan doğarlar sonra burun akıntısı görülür bunu yaygın soyulma eğilimindeki makülopapüler döküntü izler. Hastalığın başlangıç fazında yaşayan tedavi edilmemiş infantlarda diş ve kemik malformasyonları, körlük, sağırlık ve kardiyovasküler sifiliz sık görülür.

Laboratuvar Tanı (Tablo 42-2)

Mikroskopi

T. pallidum'un ışık mikroskobunda görülemeyecek kadar ince olması nedeniyle tanıda **karanlık alan mikroskobu** veya **özel floresan boyalar** kullanılmalıdır. Primer, sekonder veya konjenital sifilizin hızlı tanısı deri lezyonlarından alınan eksudanın **karanlık alan mikroskobunda** incelenmesi ile konabilir, ancak test ancak aktif hareketli spiroket içeren klinik örneğin acilen deneyimli bir mikrobiyolog tarafından incelenmesi halinde güvenilirdir. Laboratuvara transport sırasında spiroketler canlı kalamazlar, doku kalıntıları cansız spiroketlerle karıştırılabilir. Patojen olmayan spiroketlerin örneği kontamine edebilmesi nedeniyle ağız ve rektal lezyonlardan alınan örnekler incelenmemelidir. Karanlık alan mikroskobunun tanı koymadaki kısıtlılıkları nedeniyle *T. pallidum*'un saptanmasında en uygun test **direkt floresan antikor (DFA)** testidir. Bakteriyi boyamak için floresein ile işaretli antitreponemal antikorlar kullanılmaktadır (Şekil 42-3). Patojenik treponemalar için spesifik monoklonal antikor reajeni bulunduğundan oral ve rektal örneklerde incelenebilir. Hareketsiz spiroketler de boyanacağından örneğin toplandıktan hemen sonra incelenmesine gerek bulunmamaktadır.

Kültür

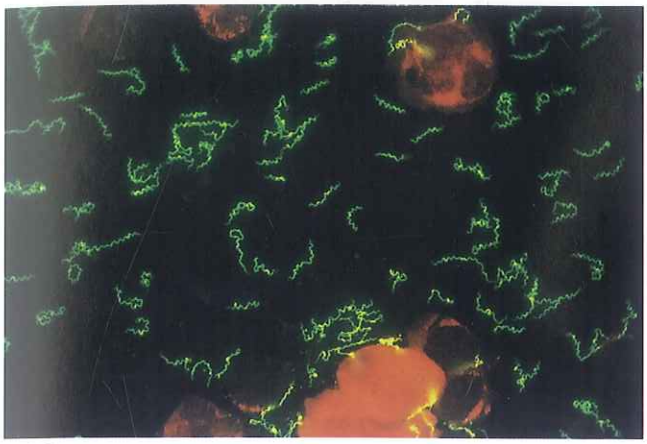
Yapay kültür ortamlarında ürememe nedeniyle *T. pallidum*'un invitro kültürünün yapılması için çaba gösterilmemelidir.

Nükleik Asit Temelli Testleri

Genital lezyonlar, infantların kan ve BOS'unda *T. pallidum*'un saptanmasında nükleik asit amplifikasyon testleri (örn: PCR)

Tablo 42–2. Sifilizde Kullanılan Tanı Yöntemleri

Tanı Yöntemleri	Yöntem ve İnceleme
Mikroskopi	Karanlık alan
	Direkt floresan antikor boyama
Kültür	Bulunmamaktadır
Seroloji	Nontreponemal testler Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test Rapid plasma reagin (RPR) test Unheated serum reagin (USR) test Toluidine red unheated serum test (TRUST)
	Treponemal testler Fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-ABS) *Treponema pallidum* particle agglutination (TP-PA) test Enzyme immunoassay (EIA)



Şekil 42–3. Direkt floresan antikor test yöntemi ile *Treponema pallidum*'un saptanması. *(Morse S, ve ark: Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. St Louis, Mosby, 2003.)*

geliştirilmiştir ancak bu testler sadece araştırma veya referans laboratuvarlarında kullanılmaktadır.

Antikor Saptama

Hastaların çoğunda sifiliz tanısı serolojik testlerle konur. Bu testler genel olarak nonspesifik (nontreponemal) testler ve spesifik treponemal testler olmak üzere iki çeşittir. Ucuz ve uygulamalarının kolay olması nedeniyle nontreponemal testler tarama testi olarak kullanılır. Bu testlerden biriyle saptanan pozitif sonuç treponemal testlerle doğrulanır.

Nontreponemal testler treponemaların hücre yüzeyinde bulunan ve hastalığın erken dönemi süresince hasarlanmış hücrelerden salınan lipitlere karşı gelişen IgM ve IgG **(reaginik antikorlar)** antikorlarını saptar. Nontreponemal testlerde antijen olarak **kardiyolipin** kullanılır. En sık kullanılan iki test **Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)** ve **Rapid Plasma Reagin (RPR)**'dir. Her iki test de kardiyolipin antijenin hasta serumuyla flokülasyonunu saptar. Her iki test de kısa sürede yapılır, ancak VDRL yapılmadan önce serum içindeki komplemanın 30 dakika inaktive edilmesi gereklidir. Nörosifilizden şüphelenilen hastaların beyin omurilik sıvı (BOS) örnekleri test edileceğinde sadece VDRL testi kullanılmalıdır. Kullanımda olan diğer nontreponemal testler unheated serum reagin (USR) test ve toluidine red unheated serum testtir (TRUST). Tüm nontreponemal testlerin duyarlılık (primer hastalık için %80-85, sekonder hastalık için %100, geç sifiliz için %70-75) ve özgüllüğü (%98-99) birbirine benzerdir.

Treponemal testlerde antijen olarak *T. pallidum* kullanılarak spesifik anti-*T. pallidum* antikorları saptanır. Erken sifilizde treponemal test sonuçları nontreponemal test sonuçları pozitifleşmeden önce pozitif olabilir ve geç sifilizli hastaların bazılarında nontreponemal testler negatifleşse bile pozitif kalabilir. Geçmişte en sık kullanılan treponemal test **fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-ABS) testi** idi. FTA-ABS testi bir indirekt hemaglütinasyon testidir. Antijen olarak cam lam üzerine tespit edilmiş *T. pallidum* kullanılır. Patojen olmayan treponemaların ekstraktı ile karıştırılmış hasta serumları lamın üzerine yayılır. Bu testlerin değerlendirilmesi teknik olarak zor olduğundan laboratuvarların çoğu ya **Treponema pallidum particle agglutination (TP-PA)** veya spesifik **enzyme immunoassay (EIA)** testlerinden birini kullanmaktadır. TP-PA testi mikrotitrasyon aglütinasyon testidir. *T. pallidum* antijenleri ile duyarlaştırılmış jelatin partikülleri hasta serumu dilüsyonları ile karşılaştırılır. Antikor varsa partiküller aglütine olur. Çeşitli spesifik **enzyme immunoassay (EIA) testleri** geliştirilmiştir, bu testlerin duyarlılıkları (primer hastalık için %80-95, sekonder ve geç sifiliz için %100) ve özgüllükleri (%96-99) FTA-ABS ve TP-PA testleri ile benzerdir.

Hastalığın ilk döneminde nontreponemal testler geç pozitifleştiği için başlangıç şankrı olan hastaların çoğunda serolojik bulgular negatiftir. Ancak hastaların tümünde serolojik testler pozitifleşir ve tedavi edilmeyen hastalarda da pozitif kalır. Tedavi edilmeyen hastalarda antikor titresi yavaş yavaş düşer, geç sifilizli hastaların yaklaşık %25-30'unda seroloji negatiftir. Nontreponemal testlerin kısıtlılığı erken primer hastalık ve geç sifilizde duyarlılığının azalmasıdır. Sifilizli hastalarda treponemal testler genellikle yaşam boyu pozitif kalsa da AIDS hastalarında saptanan negatif sonuç güvenilir değildir.

Başarıyla tedavi edilen primer ve sekonder sifiliz ile geç sifilizli hastalarda daha az oranda olmak üzere VDRL ve RPR test titrelerinde düşüşe neden olur. Bu nedenle bu testler tedavinin etkinliğinin takibinde kullanılabilir ancak hastalığın ileri dönemlerinde bulunan, başlangıç titreleri yüksek olan, önceden sifilizi bulunan hastalarda titre yavaş düşer. Treponemal testler VDRL ve RPR'ye göre tedaviden daha az etkilenir, hastalığın primer döneminde iken başarıyla tedavi edilen hastaların %25'inden azında titrenin düştüğü gözlenir.

Akut ateşli hastalığı olan hastalarda, aşılama sonrası ve gebe kadınlarda nontreponemal testlerle geçici yalancı pozitif reaksiyon gözlenir. Uzun süreli yalancı pozitif reaksiyon ise kronik otoimmün hastalığı olan, karaciğeri tutan veya geniş doku hasarına yol açan enfeksiyonu olan hastalarda görülür. Treponemal testlerle yalancı pozitifliklerin çoğu immünglobülin düzeyleri yükselmiş ve otoimmün hastalığı olan hastalarda görülür (Kutu 42-3). Yalancı pozitif reaksiyonların çoğu Western blot yöntemiyle çözümlenebilir.

Nörosifiliz ve konjenital sifilizin tanısı sorunlu olabilir. *T. pallidum* BOS veya SSS dokusunda mikroskopi veya PCR temelli nükleik asit amplifikasyon testleri ile saptanamadıysa nörosifiliz

Kutu 42–3. Yalancı Pozitif Serolojik Yanıta Yol Açan Durumlar

Nontreponemal Testler	Treponemal Testler
Viral enfeksiyon	Pyoderma
Romatoid artrit	Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematozus	Sistemik lupus eritematozus
Akut veya kronik	Psoriyazis
Gebelik	Bacak ülseri
Yakın zamanda immünizasyon	Deride neoplazm
İlaç bağımlılığı	İlaç bağımlılığı
Lepra	Mikoz
Malarya	Lyme hastalığı
Çok sayıda kan transfüzyonu	Akne vulgaris

tanısı için SSS hastalığının klinik bulguları ile birlikte serumda treponemal test pozitifliği ve spinal sıvıda VDRL test pozitifliğinin olması gereklidir. BOS ile treponemal testlerle yalancı pozitiflik elde edilse de BOS'ta treponemal testlerin negatif olması nörosifilizin ekarte edilmesinde kullanılabilir. Enfekte anneden doğan infantlarda serolojik test pozitifliği antikorların pasif transferini veya enfeksiyona spesifik immünolojik yanıtı gösterebilir. Bu iki olasılık birbirinden 6 aylık dönemde infant serumunda antikor titrelerinin ölçümü ile ayrılabilir. Enfekte olmayan infantlarda doğumdan sonraki 3 ayda antikor titresi saptanamayacak düzeye gelir, ancak konjenital sifilizli infantlarda yüksek düzeyde kalır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

T. pallidum enfeksiyonlarını tedavisinde tercih edilecek ilaç penisilindir. Uzun etkili benzatin **penisilin** sifilizin erken döneminde kullanılır, penisilin G ise konjenital ve geç sifilizde önerilir. Penisiline allerjisi olan hastalarda alternatif olarak tetrasiklin ve doksisiklin kullanılabilir. Nörosifiliz tedavisinde sadece penisilin kullanılabileceğinden penisiline alerjik kişilerde desensitizasyon yapılmalıdır. Bu gebeler için de geçerlidir çünkü gebeler tetrasiklinlerle tedavi edilemez. Eritromisin ve diğer makrolidlerle tedavi başarısızlığı gözlendiğinden bu ilaçlar tedavide kullanılmamalıdır.

Koruyucu aşıları bulunmadığından sifilizin kontrolü sadece enfeksiyon saptanmış hastaların partnerleri ile görüşme ve onların tedavisi ile güvenli cinsel yöntemler uygulanması yoluyla yapılabilir. Sifiliz ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların kontrolü ilaç alışkanlığı olan kişiler arasında seks işçilerinin ve homoseksüel erkeklerde yüksek riskli cinsel davranışların artışı sifilizin kontrolünü güçleştirmektedir.

Diğer Treponemalar

Diğer üç önemli cinsel yolla bulaşmayan treponemal hastalık: **endemik sifiliz (bejel), yaws** ve **pinta**dır. *Treponema pallidum* subspecies *endemicum* endemik sifiliz etkenidir. Hastalık kişiden kişiye erken lezyonların direkt temasıyla veya kontamine yemek kapları ile bulaşır. Başlangıç ağız lezyonları nadiren gözlenirken, ağızda papüller ve mukozal yamaları içeren sekonder lezyonlar saptanır. Deri, kemik ve nazofarenksteki gomlar geç belirtilerdir. Hastalık Kuzey Afrika ve Orta Doğunun çöl ve tropikal bölgelerinde görülüp, primer olarak çocukların hastalığıdır.

T. *pertenue* granülomatöz bir hastalık olan **yaws'ın** etkenidir, hastalığın erken döneminde deri lezyonları (Şekil 42-4), daha sonra deri, lenf nodları ve kemiklerde geç destrüktif lezyonlar gözlenir. Hastalık Güney Afrika, Orta Afrika ve Endonezya'nın çöl ve tropikal bölgelerinde görülüp, çocuklar arasında enfekte deri lezyonlarıyla direkt temas ile bulaşır.

T. carateum primer olarak deriyi etkileyen **pinta** hastalığının etkenidir. 1-3 haftalık inkübasyon döneminin ardından deri yüzeyinde küçük kaşıntılı papüller gelişir. Bu lezyonlar genişler, aylar yıllarca kalır. Yıllar sonra skar ve şekil bozukluğuyla sonlanan yaygın, tekrarlayan, hipopigmente lezyonlar gelişebilir. Pinta Orta ve Güney Amerika'nın tropikal bölgelerinde görülen, enfekte lezyonların direkt temasıyla yayılan genç erişkinlerin (15-30 yaş) hastalığıdır.

Bejel, yaws ve pinta tanısı endemik bölgelerde tipik klinik belirtilerin görülmesiyle konur. Yaws ve pintanın tanısı deri lezyonlarındaki spiroketlerin karanlık alan mikroskopisiyle saptanmasıyla doğrulanır, bu test bejeli olan hastaların oral

Şekil 42–4. Vücutta yaygın olarak bulunan ve ağrısız olan deride kabarık papillamatöz nodüller yaws'ın erken döneminin karakteristik bulgusudur. Bu lezyonlar çok sayıda spiroket içerir, karanlık alan mikroskobisiyle kolayca görülebilir. *(Peter W, Gilles HM: Atlas of Tropical Medicine and Parasitology, 4th ed. London, Wolfe, 1995.)*

lezyonlarında spiroketlerin saptanmasında kullanılamaz. Sifilizde kullanılan serolojik testler bu hastalarda da pozitiftir.

Hastalığın tedavisinde penisilin, tetrasiklin ve kloramfenikol kullanılır. Hastalıkların kontrolü enfekte bireylerin tedavisi, kişiden kişiye bulaşın önlenmesiyle yapılabilir.

Borrelia (Kutu 42-4)

Borrelia genusunun üyeleri insanda iki önemli hastalığa yol açar: **Lyme hastalığı** ve **tekrarlayan ateş.** Lyme hastalığı tarihçesi 1970'li yıllara dayanır, o yıllarda Connecticut eyaletinin Lyme kasabasında alışılmışın dışında çocuklarda artrit vakalarında kümelenme olduğu gözlenmiştir. Beş yıl sonra W. Burgdorfer hastalığın etkeni olan spiroketi saptamıştır. Lyme hastalığı dermatolojik, romatolojik, nörolojik ve kardiyak semptomları da içeren değişken belirti ve bulgularla seyreden kenelerle bulaşan bir hastalıktır. Başlangıçta Lyme hastalığının (Lyme borreliosis) tüm vakalarında etkenin tek bir mikroorganizma, *B. burgdorferi* olduğuna inanılırdı. Ancak yapılan çalışmalarda insan ve hayvanlarda Lyme hastalığının en azından 10 *Borrelia* türünü içeren bir kompleks tarafından oluşturulduğu saptandı. İnsanda üç tür (örn: *B. burgdorferi, Borrelia garinii, Borrelia afzelii*) hastalığa yol açmaktadır, bunlardan *B. burgdorferi* ABD ve Avrupa'da, *Borrelia garinii* ve *Borrelia afzelii* ise Avrupa ve Japonya'da görülmektedir. Bu bölümde *B. burgdorferi* enfeksiyonları incelenmiştir. Tekrarlayan ateş; ateş ve septisemi epizodları ile epizodlar arasında ateşsiz dönemlerle karakterize ateşli hastalık tablosudur. Hastalığın iki formu tanımlanmıştır. Kişiden kişiye insan vücut biti (*Pediculus humanus*) ile bulaşan *Borrelia recurrentis* **epidemik** veya **bitle bulaşan tekrarlayan ateşin** etkenidir. *Ornithodoros* genusundaki enfekte yumuşak kenelerle bulaşan **Endemik tekrarlayan ateşe** 15 kadar borrelia türü neden olur.

Fizyoloji ve Yapı

Borrelia genusunun üyeleri **zayıf boyanan gram negatif spiroketlerdir**. Diğer spiroketlerden daha büyüktürler (0.2-0.5x 8-30µm), anilin boyaları ile (örn.Giemsa ve Wright boyası) boyandığında tekrarlayan ateşli hastaların periferik yaymalarında ışık mikroskobuyla bakteri kolaylıkla görülürken (Şekil 42-5), Lyme hastalığı olanlarda yaymada görülmesi zordur. Periplazmik silindir ve dış zarf arasında uzanan 7-20 adet olabilen periplazmik flajella (türe bağlı olarak sayısı değişen) organizmanın dönerek hareket etmesinden sorumludur (Şekil 42-6). Borrelialar kompleks besinlere ihtiyaç duyan (örn: N asetil glikozamin, uzun zincirli doymuş ve doymamış yağ asitleri, glikoz ve aminoasitler) mikroaerofilik mikroorganizmalardır. Kültürü yapılabilmiş türlerin ikiye bölünme zamanları 18 saat veya daha fazla olarak saptanmıştır. Kültürde genellikle üretilmesi güç olduğundan borrelialarla oluşan enfeksiyonların tanısı mikroskopi (tekrarlayan ateş) veya seroloji (Lyme hastalığı) ile konur.

Kutu 42–4. Özet: *Borrelia*

Biyoloji, Virulans ve Hastalık

Borrelialar anilin boyaları (Giemsa, Wright boyaları gibi) ile boyandığında görülebilen, büyük (0,2-0,5x8-30 µm) mikroorganizmalardır
Tekrarlayan ateş etkeni *Borrelia* türlerinden antijenik sift oluşabilir, böylece konak savunmasından kaçabilir. Görülen peryodik ateşli ve ateşsiz dönemler antijenik varyasyonların sonucudur
Lyme hastalığı etkenine karşı görülen immün reaktivite hastalığın sorumlusu olabilir

Epidemiyoloji

Epidemik tekrarlayan ateş:

Etkeni *Borrelia recurrentis*'tir
Kişiden kişiye bulaşabilir; rezervuar insan, vektör insan vücut bitidir
Kalabalık ve kötü hijyenik koşullarda yaşayan bit ile (epidemik hastalık) temas eden bireyler risk altındadır
Etyopya, Ruanda ve And dağları eteklerinde görülür

Endemik tekrarlayan ateş:

Borrelia türlerinin çoğu hastalıktan sorumlu olabilir
Kemiricilerden insana bulaşır; rezervuar: kemiriciler, küçük memeliler ve yumuşak keneler; vektörü ise yumuşak kenelerdir
Kırsal bölgelerde kenelerle (endemik hastalık) temas eden bireyler risk altındadır
Tüm dünyada yaygındır; ABD'nin batı bölgelerinde görülür

Lyme hastalığı:

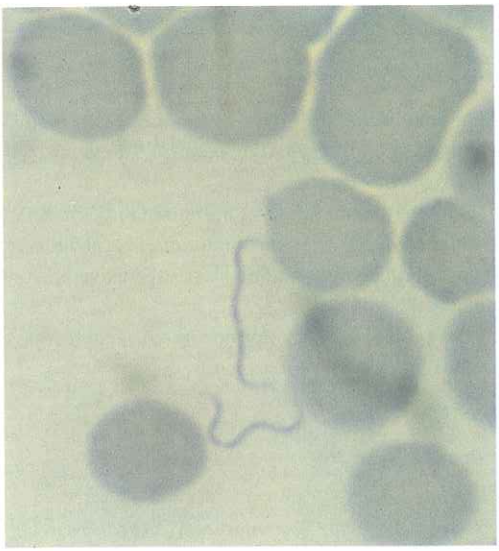
ABD ve Avrupa'da hastalık etkeni Borrelia burgdorferi; Avrupa ve Asya'da Borrelia garinii ve Borrelia afzelii'de hastalığa yol açar
Farelerden insana sert kenelerle bulaşır; rezervuarlar: fare, geyik, keneler; vektörleri ABD'nin doğusu ve orta batı bölgelerinde Ixodes ricinus, Doğu Avrupa ve Asya'da Ixodes persulcatus'tur
Hastalığın yüksek endemik olduğu yerlerde kenelerle temas eden bireyler Lyme hastalığı açısından risk altındadır
Tüm dünyada yaygındır
Mevsimsel insidans vektörün kan emme paterni ile ilişkilidir; ABD'de Lyme hastalığı vakalarının çoğu ilkbahar ve yaz başlarında görülür (kenelerin nimf dönemlerinin kan emme dönemleri)

Tanı

Mikroskobi tekrarlayan ateş tanısında tercih edilen yöntemdir
Seroloji Lyme hastalığı tanısında tercih edilen yöntemdir
Lyme hastalığı tanısında kullanılan PCR testi referans laboratuvarlarda bulunur

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tekrarlayan ateş tedavisine tetrasiklin veya eritromisin kullanılır
Erken dönem veya dissemine Lyme hastalığında tedavisinde ise intravenöz penisilin veya seftriakson kullanılır
İnsektlerin deriye temasını azaltan koruyucu giysiler giyerek, insekt vektör ile temas azaltılabilir

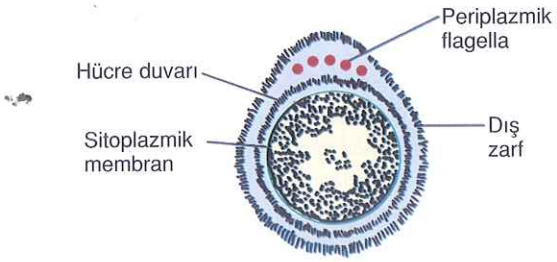


Şekil 42–5. Endemik tekrarlayan ateşi olan bir hastanın kanında bulunan borrelialar görülmekte (Giemsa boyası ile).

Patogenez ve İmmünite

Artropod vektör (beslenme öncesi ve kan emerken) ve memeli konağın her ikisinde de borreliaların üremesi dış yüzey proteinlerinin artmasını veya azalmasını düzenleyen gen ekspresyonu ile sağlanır. Örneğin beslenme öncesi kenenin orta barsağında dinlenme halinde bulunan *B. burgdorferi*'nin dış yüzeyinde Dış yüzey proteini A (OspA) eksprese edilir. Bu protein spesifik olarak barsak proteinlerine bağlanır. Beslenme sonrası bu proteinin ekspresyonu baskılanarak, spiroketlerin tükrük bezlerine gidişine ve keneden memeliye geçişte kritik olduğu düşünülen dış yüzey proteini C (OspC)'nin ekspresyonunun artışı sağlanır. Ne yazık ki *B. burgdorferi*'nin tüm genom sekansının yapılması mikroorganizmanın hastalığa nasıl yol açtığını anlamamıza açıklık getirememiştir. Eritema migrans geliştiğinde deride az sayıda *B. burgdorferi* bulunur. Bu deri lezyonlarından mikroorganizmanın kültürü veya polymerase chain reaction (PCR) ile bakteri nükleik asidinin amplifikasyonu ile gösterilmiştir. Hastalığın geç dönem klinik materyallerinden spiroketler nadiren izole edilir. Hastalığın geç belirtilerine canlı mikroorganizmaların mı yoksa *Borrelia* antijenlerine karşı immünolojik çapraz reaksiyonun mu yol açtığı bilinmemektedir. Başlangıç deri lezyonları geliştiğinde organizmaya karşı immün yanıt deprese olsa da aylar yıllar sonra üretilen antikorlar borreliaların kompleman aracılığıyla temizlenmesinden sorumludur.

Borrelia'ların hangi mekanizma ile tekrarlayan ateşe yol açtığı ile ilgili bilgilerimiz yeterli değildir. Genusun üyeleri bilinen toksinleri üretmezler ve spesifik antikor yanıtının oluşturulmasından sonra hızla uzaklaştırılırlar. Tekrarlayan ateşin periyodik ateşli ve ateşsiz dönemleri borreliaların antijenik değişikliğe uğrayabilme yeteneklerinden kaynaklanır. Bu spiroketler *ospC* geninin homoloğu olan çok sayıda gen taşırlar, ancak belirli bir zaman diliminde sadece bir gen eksprese olur. Spesifik antikor yanıtı oluştuğunda aglütinasyon ile kompleman aracılı liziz meydana gelir ve borrelialar hızla kandan temizlenir. Bununla birlikte, her jenerasyonda 10^3-10^4 sıklıkta gen ailesinin ekspresyonunda dönüşüm (switching) olmaktadır. Böylece yeni lipoprotein kılıfa sahip spiroket popülasyonu kanda belirir, bu da yeni ateşli epizotun habercisidir.



Şekil 42–6. Lyme hastalığı etkeni *Borrelia burgdorferi* elektron mikroskobu ile çekilmiş ve şematize edilmiş yatay kesitleri. Bakterinin protoplazmik kor sitoplazmik membran ve hücre duvarı ile çevrilidir. En dıştan zarf veya kılıf olarak isimlendirilen yapı bulunmaktadır. Protoplazmik kor ve dış kılıf arasında bulunan periplazmik flajella (aksiyel fibril olarak da isimlendirilir) protoplazmik korun çevresinde dönerek bakterinin uç kısmında sonlanır. *(Steere AC ve ark.: N Engl J Med 308: 733-740, 1983'ten alınmıştır.)*

Epidemiyoloji

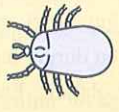
Amerika Birleşik Devletleri'nde Lyme hastalığı nispeten yeni tanınan bir hastalık olmasına rağmen retrospektif çalışmalar bu ülke ve diğer ülkelerde hastalığın uzun zamandan beri bulunduğunu göstermektedir. Lyme hastalığı 6 kıta, en az 20 ülke ve ABD'de 49 eyalette tanımlanmıştır. Hastalığın insidansı 1982 (497 vaka bildirilmiştir) ve 2006 (19931 vaka bildirilmiştir) yılları arasında dramatik olarak artmıştır. Lyme hastalığı ABD'de vektör aracılığı ile bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenidir. ABD'de enfeksiyonun üç ana odağı, Kuzeydoğu ve Orta Atlantik eyaletleri (Massachusetts'ten Maryland'a kadar), ABD'nin orta üst bölgesi (Minnesota ve Wisconsin) ve Batı Pasifik'tir (Kuzey California ve Oregon). Lyme hastalığının başlıca vektörü sert kenelerdir: *Ixodes scapularis* Kuzeydoğu, Orta Atlantik ve ABD'nin orta bölgesinde, *Ixodes pacificus* ise ABD'nin Pasifik kıyı bölgelerindeki vektör kenelerdir. Avrupa'daki majör vektör kene *Ixodes ricinus* iken Avrupa'nın doğusuna doğru ve Asya'da *Ixodes persulcatus*'tur. ABD'deki başlıca rezervuar konak fareler (white-footed mouse) ve geyikler (white-tailed deer)dir. Fareler

(**white-footed mouse**) *Ixodes* türlerinin larval ve nimf formlarının primer konağıdır, erişkin *Ixodes* türleri geyiklerde (**white-tailed deer**) infestasyon oluşturur. Dökümante edilmiş hastalık vakalarının %90'ından fazlasında nimf dönemi etken olduğundan insandaki hastalıkla ilişkili başlıca konak faredir.

Ixodes larvaları rezervuar fareler üzerinde beslendiği sürede enfekte hale gelir. İlkbahar sonlarında larva gömlek değiştirerek nimf haline dönerek ikinci kez kanla beslenir bu dönemde insan rastlantısal konaktır. Kenelerin tükrüğünde bulunan borrelialar uzun süren (48 saat ve üzeri) beslenme döneminden sonra bulaştığı halde nimfin büyüklüğü haşhaş tohumu kadar küçük olduğu için hastaların çoğu kenenin ısırdığını hatırlamazlar. Yaz sonlarında nimfler olgunlaşarak erişkin hale döner ve üçüncü kez kanla beslenir. Doğal konak white-tailed deer olmasına rağmen bu dönemde insanlar da enfekte olabilir. Hastalık tüm yıl boyunca görülebilirse de hastaların çoğu Mayıs-Ağustos ayları arasında tanımlanmıştır.

Önceden belirtildiği gibi bitle bulaşan epidemik tekrarlayan ateşin etkeni *B. recurrentis*'tir, vektörü insan vücut biti olup tek rezervuarı insandır (Şekil 42-7). Bitler enfekte kişi üzerinde beslendikten sonra enfekte olur. Bu organizmalar yutulur, barsak duvarından geçer, kan ve lenf içinde çoğalırlar. Bitlerde yaygın bir hastalık oluştuğu düşünülmemektedir, insandaki hastalık beslenme sırasında bitlerin ezilmesi sonucu meydana gelir. Enfekte bitler birkaç aydan fazla yaşayamadığından hastalığın devamı için enfekte bitlerle insanın sık temasını sağlayan kalabalık, kötü hijyen koşulları (örn: savaş, doğal afet gibi) olması gereklidir. Geçen yüzyılda bitle bulaşan tekrarlayan ateş epidemileri Doğudan Batı Avrupa'ya yayılmış olsa da hastalık bugün Etyopya, Ruanda ve And Dağları eteklerinde sınırlıdır.

Endemik tekrarlayan ateşi epidemik hastalıktan ayıran çeşitli özellikler bulunmaktadır. Kene ile bulaşan endemik tekrarlayan ateş **zoonotik bir hastalık** olup kemiriciler, küçük memeliler ve yumuşak keneler *(Ornithodoros türleri)* başlıca rezervuarlarıdır ve Borrelia türlerinin çoğu hastalığa yol açabilir. Bitle bulaşan enfeksiyonlardan farklı olarak endemik hastalığı yol açan borrelialar kenelerde yaygın enfeksiyon oluşturur. İlave olarak artropodlar yaşayabilir ve transovarian geçişle enfeksiyonun endemik rezervuarının sürekliliğini sağlar. Ayrıca keneler beslenme aralarında aylarca yaşayabilirler. Kene ısırma öyküsü öğrenilemeyebilir, çünkü yumuşak keneler genellikle gece beslenirler ve vücuda sadece birkaç dakika yapışık kalırlar. Keneler ısırık yarasını tükrük veya dışkılarındaki borrelialarla kontamine ederler. Kene ile bulaşan hastalık *Ornithodoros* kenelerinin dağılımı ile ilişkili olarak tüm dünyada bulunur. ABD'de hastalık primer olarak batı eyaletlerinde bulunur.

Enfeksiyon	Rezervuar	Vektör
Epidemik tekrarlayan ateş (bitle bulaşır)	İnsanlar	Vücut biti
Endemik tekrarlayan ateş (kene ile bulaşır)	Kemiriciler, yumuşak keneler	Yumuşak kene
Lyme hastalığı	Kemiriciler, geyik, evcil hayvanlar, sert keneler	Sert kene 

Şekil 42–7. Borrelia enfeksiyonlarının epidemiyolojisi

Yaptığı Hastalıklar

Lyme Hastalığı (Klinik Olgu 42-2)

Lyme Hastalığının klinik tanısı *B. burgdorferi* ve diğer *Borrelia* türleri tarafından oluşturulan hastalığın değişken belirtileri ve güvenli tanı testlerinin olmayışı nedeniyle güçtür. Lyme hastalığının Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından önerilen laboratuvar ve klinik özelliklerine göre tanımı Kutu 42-5'te özetlenmiştir. İzleyen paragrafta ABD'deki Lyme hastalığı tanımlanmıştır. Deri lezyonları ve geç belirtilerin sıklığı diğer ülkelerde görülen hastalıktan farklıdır.

Lyme hastalığı erken lokalize enfeksiyon şeklinde başlar, erken dissemine döneme ilerler, tedavi edilmediği takdirde geç belirtilerin görüldüğü döneme ilerleyebilir. İnkübasyon dönemi (3-30 gün arasında) sonrasında tipik olarak kene ısırığının olduğu yerde bir veya daha fazla sayıda deri lezyonu belirir. Lezyon (**eritema migrans**) küçük makül veya papül şeklinde başlar ve sonraki birkaç haftada genişleyerek çapı 5cm'den 50cmden daha büyük alanı kaplayacak hale gelir (Şekil 42-8). Lezyon tipik olarak

Klinik Olgu 42–2. Lyme, Connecticut'ta Lyme Hastalığı

1977 yılında Steere ve arkadaşları (Arthritis Rheum 20:7-17, 1977) Connecticut'un doğusunda epidemik artrit bildirmişlerdir. Araştırıcılar büyük eklemlerinin birkaçında şişme ve ağrı ile karakterize, tekrarlayan atakları olan 39 çocuk ve 12 erişkinden oluşan bir grup hastayı incelemişlerdir. Atakların çoğu bir hafta veya daha kısa süreli iken bazı atakların aylarca devam ettiği saptanmıştır. Hastaların %25'i artrit başlangıcından yaklaşık 4 hafta önce eritematöz cilt tutulumlarının olduğunu belirtmişlerdir. Bu, Lyme hastalığı ile ilgili ilk yayın olup, hastalık daha sonra ilk tanımlandığı yer olan Connecticut'un kasabasının ismini almıştır. Bugün eritematöz lezyonun (erythema migrans) erken dönem Lyme hastalığının karakteristik lezyonu olduğunu biliyoruz. Bu bildiriden birkaç yıl sonra Lyme hastalığının etkeni olan *B. burgdorferi* izole edilmiştir.

Kutu 42–5. Lyme Hastalığının Tanımı

Vaka Tanımı

Aşağıdakilerden biri:

Eritema migrans (~5cm çapında)

Geç belirtilerin en az biri (örn., kas iskelet, sinir sistemi veya kardiyovasküler tutulum) ve enfeksiyonun laboratuvar testleriyle doğrulanması

Tanıda Laboratuvar Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

Borrelia burgdorferi'nin izolasyonu

Spiroketlere karşı tanısal titrede Immünglobülin (Ig)M veya IgG antikorlarının gösterilmesi

Akut ve konvelasan dönemde alınan serum örneklerinde antikor titrelerinde anlamlı artış olması

Şekil 42–9. Akrodermatitis kronila atrojilans. Mavimsi-kırmızı deri lezyonları Lyme hastalığının karakteristik geç dönem lezyonlarındandır. *(Cohen J, Powderly W: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'ten alınmıştır.)*

düz, kenarları kırmızı ortası soluktur, ancak eritem, vezikül oluşumu ve santral nekroz da görülebilir. Lezyon solar ve haftalar içinde kaybolur, ancak ardından yeni geçici lezyonlar görülebilir. Deri lezyonu Lyme hastalığının bir özelliği olmasına karşın patognomonik değildir. Benzer deri lezyonu *Amblyomma americanum* (Lone Star kene) kenesinin ısırığından sonra oluşan etyolojisi bilinmeyen hastalıktaki (STARI veya güneyin kene ile ilişkili döküntülü hastalığı) lezyona benzer deri lezyonu gelişir. ABD'nin güneydoğu ve güneyinin merkezindeki bölgelerde bulunan bu keneler *B. burgdorferi* ile enfekte olmazlar. Lyme hastalığının diğer belirti ve semptomları halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, ateş, titreme, iskelet ve kas ağrıları ile lenfadenopatidir. Bu semptomlar yaklaşık 4 hafta kadar sürer.

Primer enfeksiyonda tedavi edilmeyen hastalarda günler haftalar içinde hematojen yayılım gerçekleşir. Bu dönem hastalığın sistemik bulguları (örn: halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, ateş gibi), artrit, artralji, myalji, eritematöz deri lezyonları, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve nörolojik belirtiler ile karakterizedir. Tedavi edilmemiş Lyme hastalığında hastaların %60'ında tipik olarak diz eklemini tutan artrit, %10-20'sinde nörolojik belirtiler (en sık fasial sinir paralizisi), %5'inde kardiyak komplikasyon (genellikle değişen derecelerde atrioventriküler blok) gelişir.

Şekil 42–8. Lyme hastalığı olan hastanın kolunda görülen eritema migrans.

Tedavi edilmemiş hastalarda enfeksiyonun başlangıcından aylar-yıllar sonra Lyme hastalığının geç dönem belirtileri gelişebilir. Artrit aralıklı olarak bir veya birden fazla eklemi tutabilir. Avrupa'da görülen Lyme hastalığında renk değişikliği ve şişme ile seyreden kronik deri tutulumu (**acrodermatitis chronica atrophicans** [ACA]; Şekil 42-9) daha sıktır. Uygun tedavi edilmiş kronik, semptomatik Lyme hastalığın ne kadar sürdüğü kesin olarak gösterilmemiştir.

Tekrarlayan Ateş (Klinik Olgu 42-3)

Kenenin ısırdığı yerde küçük, kaşıntılı skar oluşumunun gözlenmesine karşın epidemik bitle bulaşan ve endemik kene ile bulaşan tekrarlayan ateşin kliniği benzerdir. Bir hafta süren inkübasyon döneminin ardından ani başlayan titreme, ateş, kas ağrıları ve baş ağrısı hastalığın habercisidir. Splenomegali ve hepatomegali sık görülür. Bu semptomlar hastalığın bakteremik fazı ile ilişkilidir ve 3-7 gün sonra borreliaların kandan temizlenmesi ile düzelir. Bir hafta süren ateşsiz dönemden sonra bakteriyemi ve ateş tekrar görülür. Bu ve takip eden **ateşli epizodlar** süresince görülen klinik semptomlar genellikle hafiftir ve kısa süre devam eder. Tek relaps görülmesi epidemik bitle bulaşan hastalığın özelliğidir, endemik kene ile bulaşan hastalıkta ise 10 kadar relaps oluşur. Epidemik tekrarlayan ateşin kliniği ve hastalığın seyri endemik hastalık görülenlerden daha ağırdır, ancak bu durum hastaların kötü sağlık koşullarında yaşamaları ile ilişkili olabilir. Endemik hastalıkta mortalite %5'in altındayken bitle bulaşan epidemik hastalıkta bu oran %40 gibi yüksek olabilir.

Klinik Olgu 42–3. Kene ile Bulaşan Tekrarlayan Ateş Salgını

2002 yılının Ağustos ayında New Mexico Sağlık Bakanlığı, kene ile bulaşan tekrarlayan ateş salgını bildirmiştir (Morb Mortal Wkyl Rep 52:809-812, 2003). New Mexico'nun kuzeyindeki dağlarda bulunan bir kulübede düzenlenen aile toplantısına yaklaşık 40 kişi katılmıştır. Aile üyelerinin yarısı geceyi kulübede uyuyarak geçirmiştir. Aile üyelerinin bazıları kullanılmayan kulübeyi temizlemek için toplantıdan 3 gün önce toplantı yerine gelmişlerdir. Toplantıdan dört gün sonra toplantı yerine önceden gelen aile bireylerinden biri 2 günlük ateş, titreme, miyalji ve ön kolunda deriden kabarık kaşıntılı döküntü ile bölge hastanesine başvurmuştur. Hastanın periferik yaymasında spiroketler saptanmıştır. Toplantıya katılan 14 kişide tekrarlayan ateş ile uyumlu semptomlar gelişmiş, bu kişilerin ya serolojik testleri pozitif bulunmuş veya periferik yaymalarında spiroketler saptanmıştır. Hastaların çoğunda ateş, baş ağrısı, artralji ve miyalji öyküsü saptanmıştır. Kulübenin iç duvarlarında kemiricilere ait yuvalar bulunmuştur. Bu endemik tekrarlayan ateş salgını; enfekte kemiriciler üzerinde beslenen kenelerle temas ilişkili riski, kenelerin geceleri ve kısa süreli kan emmeleri nedeniyle kene ısırığının genellikle hatırlanmadığını ve ateşli hastalığın tekrarlayan özelliğini göstermiştir.

Ölüm nedeni kardiyak yetmezlik, hepatik nekroz veya serebral hemoraji nedeniyledir.

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

Tekrarlayan ateş etkeni borrelialar ateşli dönem sırasında kandan hazırlanan preparatların Giemsa veya Wright boyama yöntemleri ile boyanması ile incelenebilirler. Hastaların %70'inden fazlasında yaymada mikroorganizma görüldüğünden bu yöntem tekrarlayan ateş tanısındaki en duyarlı yöntemdir. *B. burdorferi*'nin klinik örneklerde nadiren görülmesi nedeniyle Lyme hastalarının kan ve dokuların mikroskobik incelemesi önerilmemektedir.

Kültür

B. recurrentis ve *Borrelia hermsii* (ABD'de endemik tekrarlayan ateşin en sık etkenleri) gibi bazı borreliaların özel besiyerlerinde kültürleri yapılabilir. Besiyerinin kolay sağlanamaması, mikroorganizmanın besiyerinde yavaş üremesi nedeniyle klinik laboratuvarlarda kültür nadiren yapılır. Özel besiyeri kullanarak izolasyon şansını artırsa da *B. burgdorferi*'nin kültürünün başarısı sınırlıdır. Başlangıç deri lezyonları dışındaki tüm örneklerde kültürün duyarlılığı düşüktür.

Nükleik Asit Saptamaya Yönelik Testler

Nükleik asit amplifikasyon tekniklerinin duyarlılığı deri biyopsi örneklerinde yaklaşık %65-75, sinoviyal sıvıda %50-85, Lyme hastalığı kanıtlanmış hastaların BOS örneklerinde %25'tir. Bu testlerin kullanımı genellikle araştırma ve referans laboratuvarlarında sınırlı olup test sonuçlarının kültür ve seroloji ile doğrulanması gerekmektedir.

Antikor Saptama

Tekrarlayan ateş etkeni borrelia'ların antijenik faz değişimine uğramaları nedeniyle bu hastalığın tanısında serolojik testlerin yararı yoktur. Lyme hastalığı şüphesi olan hastalarda tekrarlayan ateşin tersine serolojik testler tanıda tercih edilen testlerdir. En sık kullanılan testler **immunofluorescence assay (IFA)** ve **enzyme immunoassay (EIA)**dir. FDA Lyme hastalığı tanısında kullanılan 70'den fazla testi onaylamıştır. Ne yazık ki serolojik testlerin tümünün duyarlılığı akut hastalık döneminde nispeten düşüktür. IgM antikorları tedavi edilmemiş hastalarda eritema migransın başlamasından 2-4 hafta sonra ortaya çıkar; hastalıktan 6-8 hafta sonra pik yapar, 4-6 ay sonra normal sınırlarına döner. Daha sonra IgG antikorları ortaya çıkar, hastalığın 4-6. ayları arasında pik yapar ve geç belirtilerin olduğu dönem süresince kalır. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda antikor düzeyi düşebilir ancak Lyme hastalığının geç komplikasyonları gelişen hastaların çoğunda *B. burgdorferi*'ye karşı antikorlar saptanabilecek düzeydedir. BOS'ta antikorların saptanması nöroborelyozun güçlü kanıtıdır.

Çapraz reaksiyonlar sık görülmez ancak özellikle titrenin düşük olduğu durumlarda pozitif serolojik yanıt dikkatle değerlendirilmelidir (Kutu 42-6). Yalancı pozitif reaksiyonların çoğu sifilizli hastalarda görülür. Bu yalancı pozitif sonuçlar sifilizde kullanılan nontreponemal testler kullanılarak ekarte edilebilir, Lyme hastalığı olanlarda nontreponemal testler negatiftir. Pozitif EIA ve IFA sonuçlarının doğrulanmasında Western blot testi kullanılmaktadır. EIA veya IFA ile negatif sonuç elde edilen örneklerde testin tekrar edilmesine gerek yoktur. Western immünblotların değerlendirme şemaları CDC'nin web sitesinde (www.cdc.gov) bulunmaktadır. Lyme hastalığına yol açan *B. burdorferi* ve diğer *Borrelia* türlerindeki antijenik heterojenite test duyarlılığını etkilemektedir. ABD'de bu sorunun büyüklüğü bilinmemektedir ancak Lyme hastalığına yol açan çok sayıda borrelia türünün bulunduğu Avrupa ve Asya'da önemli olduğu düşünülmektedir. Günümüzde, serolojik testler doğrulayıcı testler olarak düşünülmeli ve Lyme hastalığına uyan öykü ve klinik semptomu olmayan hastalarda uygulanmamalıdır.

Kutu 42–6. Lyme Hastalığının Tanısında Kullanılan Serolojik Testlerle Çapraz Reaksiyona Yol Açan Bakteri ve Hastalıklar

Treponema pallidum
Oral spiroketler
Diğer *Borrelia* türleri
Juvenil romatoid artrit
Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematozus
Enfeksiyöz mononükleozis
Subakut bakteriyel endokardit

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tekrarlayan ateş tetrasiklin ve penisilinlerle etkin bir şekilde tedavi edilmektedir. Tetrasiklinler tercih edilecek antibiyotiklerdir ancak gebeler ve küçük çocuklarda kullanılması kontrendikedir. Tedavi başladıktan sonra birkaç saat içinde oluşan Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (titreme, lökopeni, vücut ısısının artması ve kan basıncı düşüklüğü ile seyreden şok benzeri tablo) dikkatle kontrol edilmesi gereken bir tablodur. Bu reaksiyon borrelia'ların hızla ölümü ve muhtemelen toksik ürünlerin salınımı ile ilgili bir tablodur.

Lyme hastalığının erken belirtileri oral **amoksisilin, doksisiklin** veya **sefuroksimle** etkin bir şekilde kontrol altına alınır. Antibiyotik tedavisi geç komplikasyonların oluşma olasılığını azaltır ve şiddetli seyretmesini engeller. Bu düzelmeye rağmen hastaların küçük bir bölümünde Lyme artriti ve acrodermatitis chronica atrophicans oluşur. Bu belirtilerin tedavisinde oral sefuroksim, doksisiklin veya amoksisilin kullanılmaktadır. Tekrarlayan artriti veya santral ya da periferal sinir sistemi hastalığı olan hastalarda intravenöz seftriakson, sefotaksim veya penisilin G ile parenteral tedavi gerekmektedir. Önceden tedavi almış kronik semptomları bulunan hastalarda çoklu oral veya parenteral antibiyotik tedavi uygulamalarının semptomların iyileşmesine katkısına ilişkin bir kanıt bulunmaması nedeniyle bu hastalarda semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Keneyle bulaşan *Borrelia* hastalığının önlenmesi, keneler ve onların doğal yaşam alanlarından uzak durma, uzun pantolon giyip paçalarını çorabın içine sokmak gibi koruyucu kıyafetler giyilmesi, vektörü uzaklaştırıcı ilaçlar uygulamak ile mümkündür. Endemik tekrarlayan ateşin önlenmesinde kemiricilerin kontrolü de önemlidir. Epidemik bitle bulaşan hastalığın kontrolü bit öldürücü sprey kullanmak ve hijyenik koşulların düzeltilmesiyle sağlanır.

Tekrarlayan ateş için aşı bulunmamaktadır. *B. burgdorferi*'nin OspA antijenine karşı hazırlanan rekombinan aşı 2002 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. OspA ve OspC antijenlerine karşı diğer rekombinan aşılar geliştirilme aşamasındadır.

Leptospira (Kutu 42-7)

Leptospira genusunun taksonomisi karmaşıktır. Geleneksel olarak genus fenotipik özellikleri, serolojik benzerlikleri ve patojenitesine göre gruplandırılır. Patojenik suşlar *Leptospira interrogans* türleri grubunda nonpatojenik suşlar ise *Leptospira biflexa* türleri grubunda yer alır. Her iki grupta çok sayıda serogrup içermektedir (serolojik olarak ayrı gruplar). Bu sınıflandırma şeması literatürde yer alsa da nükleik asit analizi ile uyumlu değildir, nükleik asit analizine göre *Leptospira* genusunda 14 tür içeren üç genus bulunmaktadır. Karışıklığa yol açmamak için spesifik türler ve serovarlar belirtilmeden, patojenik (insan için) ve patojenik olmayan leptospiralar olarak tanımlanacaktır.

Kutu 42–7. Özet: *Leptospira*

Biyoloji, Virulans ve Hastalık

Kültürde yavaş üreyen, ince sarmal şekilli spiroketlerdir (0,1x6-20 µm)
Dokularda direkt penetre olup burda replike olabilirler ve inflamatuar yanıt oluştururlar
İmmün komplekslerle renal hastalığa yol açarlar (glomerülonefrit)
Oluşan hastalığın büzük bölümü hafif seyreder (viral sendrom benzeri)
Hastalığın ciddi formu (Weil sendromu) vasküler kollaps, trombositopeni, hemoraji, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir

Epidemiyoloji

ABD'de rezervuarlar: kemiriciler (özellikle ratlar), köpekler, çiftlik hayvanları ve vahşi hayvanlar
İnsanlar tesadüfi son konaktır
Organizma epidermisteki küçük sıyrıkları yoluyla deriden peretre olabilir
Leptospiralarla enfeksiyon enfekte hayvanların idrarı ile kontamine suyla veya enfekte hayvanların dokularıyla temas sonucu meydana gelir
İdrarla kontamine olmuş dereler, nehirler ve durgun sularla temas eden ve çiftçi, kasap ve veterinerler gibi enfekte hayvanlarla mesleki teması olan bireyler risk altındadır
Enfeksiyon ABD'de nadirdir ancak tüm dünyada yaygın görülür
Hastalık sıcak aylar süresince daha sıktır (Dinlence aktiviteleri sırasında temas

Tanı

Dokularda ve vücut sıvılarında genellikle çok az sayıda organizma bulunduğundan mikroskobi tanıda yararlı değildir
Hastalığın ilk 7-10 gününde kan ve BOS kültürü, ilk haftadan sonra idrar kültürü yapılabilir
MAT'nin kullanıldığı serolojik yöntem göreceli olarak duyarlı ve özgüldür ancak yaygın kullanılmamaktadır; ELISA testlerinin doğruluğu daha düşüktür, bu testler tarama amaçlı kullanılabilir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavide penisilin veya doksisiklin kullanılır
Profilakside doksisiklin kullanılır, penisilin kullanılmaz
Evde beslenen ve sürü hayvanları aşılanmalıdır
Ratlar kontrol edilmelidir

BOS, beyin omuriyik sıvısı; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; MAT, mikroskobik aglütinüsyon testi

Fizyoloji ve Yapı

Leptospiralar ince, spiral şeklinde (0.1x 6.0-20.0µm) uçları sivri, bir veya her iki ucu kanca şeklinde (Şekil 42-8) mikroorganizmalardır. Hareket bakteri boyunca uzanan her biri karşı uçta sonlanan iki flajella ile sağlanır. Leptospiralar optimum 28°C-30°C'ler arasında vitaminler (örn: B_2, B_{12}), uzun zincirli yağ asitleri, amonyum tuzları içeren besiyerlerinde üreyen zorunlu aerob mikroorganizmalardır. Bunun pratikteki önemi enfekte

Şekil 42–10. Kültürde üremiş gümüşleme boyası ile boyanmış reptospiroketler. Kanca şeklindeki uç kısımları ve bobin şeklindeki gövdesi dikkat çekicidir. *(Emond R, Rowland H: Color Atlas of Infectiius Diseases, 3rd ed. London, Wolfe, 1995'ten alınmıştır.)*

hastalardan alınan klinik örneklerden bu mikroorganizmaların kültürünün ancak özel besiyerlerinde yapılabilmesidir.

Patogenez ve İmmünite

Patojenik leptospiralar subklinik enfeksiyonlar, hafif seyirli influenza benzeri ateşli hastalık veya böbrek ve karaciğer yetmezliği, yaygın vaskülit, miyokardit ve ölüme yol açabilen ciddi sistemik hastalığa (**Weil sendromu**) neden olabilir. Enfeksiyon oluşturan organizmaların sayısı ve suşun virülansı, konağın immünolojik yanıtı hastalığın seyrini etkiler.

Leptospiralar ince ve çok hareketli olduklarından **sağlam muköz membranlar veya deriye küçük kesi veya sıyrıklardan penetre olabilirler**. Daha sonra kan yolu ile santral sinir sistemi dahil tüm dokulara yayılabilirler. *L. interrogans* hızlı çoğalması ve küçük damarların endoteline verdiği hasar sonucu hastalığın major klinik belirtileri (örn: menenjit, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, hemoraji) ortaya çıkar. Organizmalar **hastalığın erken döneminde kan ve BOS'ta ileri dönemlerde idrarda bulunabilir.** Humoral immünitenin gelişmesiyle leptospiralar temizlenir. Bununla birlikte organizmaya karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar sonucu bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Örneğin organizmanın BOS'tan temizlenmesi ve böbrek lezyonlarında immünkomplekslerin saptanmasını takiben menenjit gelişmektedir.

Epidemiyoloji

Leptosiroz tüm dünyada yaygındır. ABD'de her yıl insanlarda 100-200 enfeksiyon meydana gelmektedir, bunların yarıdan fazlası Hawaii'den bildirilmektedir. Enfeksiyonların çoğunun hafif seyretmesi ve "viral sendrom" ya da viral aseptik menenjit olarak yanlış tanı konmasından dolayı hastalığın bilinen insidansı gerçek değerinden oldukça düşüktür. Eyaletlerin çoğunda hastalığın halk sağlığı merkezine bildirimi başarısız olduğundan, 1995 yılında hastalığın zorunlu bildirimine son verilmiştir. Bu nedenle hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir.

Leptospiralar rezervuar konak ve tesadüfi konak olmak üzere iki tip konağı enfekte ederler. Endemik, kronik enfeksiyonlar bakterinin sürekliliği için kalıcı kaynak olan **rezervuar konakta** oluşmaktadır. Leptospiraların farklı türleri ve serovarlarının spesifik rezervuar konakları bulunmaktadır (epidemiyolojik araştırmalar için önemli). **En yaygın rezervuarları kemiriciler ve diğer küçük memelilerdir**. Leptospiralar rezervuar konakta genellikle asemptomatik enfeksiyon oluştururlar ancak spiroketler renal tübüllere kolonize olup idrarla büyük miktarlarda atılırlar. Enfekte hayvanların idrarı ile dereler, nehirler, durgun sular ve nemli toprak kontamine olabilir ve organizmalar bu bölgelerde 6 hafta gibi uzun süre yaşayabilir. **Tesadüfi konaklarda** (örn: köpekler, çiftlik hayvanları, insanlar) enfeksiyon kaynağı kontamine su veya enfekte hayvanlarla direkt temastır. İnsandaki enfeksiyonların çoğu dinlence aktiviteleri sırasında kontamine sularla (örn: göl) temas veya mesleği nedeniyle enfekte hayvanlarla (çiftçi, mezbaha çalışanları, veterinerler) temas sonucu oluşur. İnsanlardaki enfeksiyonların çoğu dinlence aktivitelerinin çok olduğu sıcak aylarda meydana gelir. Kişiden kişiye bulaş henüz bildirilmemiştir. Tesadüfi konaklarda kronik taşıyıcılık gösterilmemiştir.

Yaptığı Hastalıklar (Klinik Olgu 42-4)

Leptospiralarla oluşan insan enfeksiyonlarının çoğu klinik belirti vermez, ancak spesifik antikorların gösterilmesiyle saptanır. Enfeksiyon derideki sıyrıklar veya konjonktivadan girer. Bir-iki haftalık inkübasyon döneminin ardından iki fazı olan semptomatik enfeksiyon gelişir. Ateş ve miyaljinin (kas ağrısı) görüldüğü başlangıç fazı, influenza benzeri hastalık şeklinde seyreder. Bu

Klinik Olgu 42–4. Triatlon Katılımcılarında Leptospirozis

Su sporu yarışmalarına katılan atletlerde çok sayıda leptospiroz bildirilmiştir. 1998 yılında halk sağlığı otoriteleri Illinois ve Wisconsin'de yapılan triatlon yarışına katılanlarda leptospiroz bildirmişlerdir (Morb Mortal Wkyl Rep 47:673-676, 1998). 21 Haziran 1998 tarihinde Illinois'te yapılan yarışmaya toplam 866 atlet, 5 Temmuz 1998'de Wisconsin'de yapılan yarışmaya ise toplam 648 atlet katılmıştır. Ateşi takiben titreme, baş ağrısı, miyalji, diyare, gözde kızarıklık veya ağrı semptom ve bulgulardan en az ikisinin bulunması bu araştırmada leptospiroz vaka tanımı olarak kullanılmıştır. Katılımcıların %9'u bu olgu tanımına uymakta idi; 2/3'si sağlık merkezine başvurdu, bunların 1/3'ü hastaneye yatırıldı. Bu hastaların bir bölümünde leptospiroz tanısı serolojik testlerle doğrulandı. Bu salgınlar, kontamine suda yüzmenin potansiyel tehlikesini, önceden sağlıklı olan popülasyonda leptospirozisin seyrini ve hastalığın ciddi seyirli olabileceğini göstermiştir.

fazda hastada bakteriyemi meydana gelir, meningeal semptomlar olmasa da organizma sıklıkla BOS'tan izole edilir. Ateş ve miyalji 1 hafta sonra düzelir veya hastalık ani başlayan baş ağrısı, miyalji, titreme, karın ağrısı ve konjonktivalarda kızarıklığın görüldüğü ikinci faza ilerler. Hastalık ciddi seyrettiğinde vasküler kollaps, trombositopeni, hemoraji, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

Leptospiroz SSS'ne sınırlı olduğunda hastalığın genellikle komplikasyonsuz seyretmesi ve çok düşük mortalite hızına sahip olması nedeniyle viral **aseptik menenjit** ile karışabilir. Bu dönemde BOS kültürü genellikle negatiftir. Ancak jeneralize hastalığın ikterik formu (semptomatik enfeksiyonun yaklaşık %10'u) daha ciddi seyirli olup yaklaşık %10-15 mortaliteye sahiptir. Ciddi leptospirozisli hastalarda sarılıkla birlikte hepatik tutulum (ikterik hastalık veya **Weil sendromu**) dikkat çekici olsa da bu hastalarda hepatik nekroz görülmez, yaşayan hastalarda kalıcı karaciğer hasarının olumsuz etkisi yoktur. Benzer şekilde iyileşen hastaların çoğunda renal fonksiyonlar normaldir. Konjenital leptospirozis de oluşabilir. Hastalık ani başlayan baş ağrısı, ateş, miyalji ve yaygın döküntü ile karakterizedir.

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

Leptospiralar ince olmaları nedeniyle ışık mikroskobunun rezolüsyon gücü bu mikroorganizmaların görülebilmesi için yeterli değildir, bu nedenle konvansiyonel ışık mikroskobu ile görülemezler. Gram boyama ve gümüşleme boyama yöntemleri leptospiraların saptanması için güvenli değildir. Karanlık alan mikroskopisi de nispeten duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Hastalığın erken dönemlerinde leptospiralar kanda görülebilirse de eritrositlerin protein yapıdaki filamanları yanlışlıkla mikroorganizma olarak değerlendirilebilir. Klinik laboratuvarların çoğunda bulunmamakla birlikte leptospiraları boyamak için floresanla işaretli antikorlar kullanılmaktadır.

Kültür

Leptospiraların kültürü özel besiyerlerinde (örn: Fletcher, EMJH, Tween 80-albümin) yapılabilir. Yavaş ürerler (bölünme zamanları 6-16 saattir), kültürlerin çoğu 2 hafta içinde pozitifleşir ancak 28 °C-30 °C'ler arasında 4 ay gibi uzun bir inkübasyon süresi gerekir. Hastalığın iki fazı ile uyumlu olarak, leptospiralar hastalığın ilk 10 gününde kan ve BOS, ilk haftadan sonra 3 ay kadar uzun bir süre de idrarda bulunurlar. Kan, BOS ve idrardaki organizma konsantrasyonu düşük olabileceğinden leptospirozdan şüphelenildiğinde farklı örnekler toplanmalıdır. Kan ve idrarda bulunan inhibitörler leptospiraların üremesini geciktirebilir veya önleyebilir. Ayrıca idrar örneklerinin pH'sı nötr hale getirildikten sonra satrüfüjle konsantre edilmeli, sedimentten birkaç damla besiyerine ekilmelidir. Kültürde bakterinin üremesi karanlık alan mikroskopisiyle saptanır.

Nükleik Asit Temelli Testler

Nükleik asit probları kullanılarak leptospiraların saptandığı ön çalışmalarda sınırlı başarı elde edilmiştir. Nükleik asit amplifikasyonunun (örn: PCR) kullanıldığı teknikler kültürden daha duyarlıdır. Ancak günümüzde bu teknik yaygın kullanılmamaktadır.

Antikor Saptama

Özel besiyeri ve uzun süre inkübasyona gereksinim duyulması nedeniyle laboratuvarların çoğu leptospiraların kültürünü yapmamakta, tanıda serolojik testler kullanılmaktadır. Serolojik testlerin tümü için referans metot **mikroskobik aglütinasyon testidir (MAT).** Bu testte hasta serumunun canlı leptospiraları aglütine etme yeteneği ölçülmektedir. Bu testle spesifik serotipler saptandığından testi uygularken leptospira antijen havuzu kullanılmalıdır. Testin uygulanmasında hasta serumunun seri dilüsyonları test antijeni ile karşılaştırılır, aglütinasyon varlığı mikroskopta incelenir. Tedavi verilmemiş hastalarda hastalığın 5-7.günlerinden sonra aglütininler ortaya çıkar, ancak antikor yanıtı birkaç ay gibi uzun bir süre gecikebilir. Enfekte hastalarda titre en az 1/200 (hasta serumunda 1/200 titrede aglütinin saptanır) olurken 1/25,000 veya daha yüksek titreler saptanabilir. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda antikor yanıtı azalabilir ya da tanı koydurucu titreye ulaşmayabilir. Akut hastalık sonrasında antikorlar yıllarca kalabilir, bu nedenle antikor varlığı akut hastalığı olan tedavi edilmiş hastalardaki yanıtı ya da hastada leptospiralarla oluşan tanımlanmamış, uzak bir bölgedeki enfeksiyonu gösteriyor olabilir. Mikroskobik aglütinasyon testinde canlı organizmalar kullanıldığından bu test sadece referans laboratuvarlarında yapılır. İndirekt hemaglütinasyon, lam aglütinasyonu ve ELISA gibi alternatif testlerin duyarlılık ve özgüllüğü daha düşüktür. Bu testler tarama amaçlı kullanılabilir ancak pozitif sonuçlar MAT veya tercihen de kültürle doğrulanmalıdır. Diğer spiroketlerle oluşan enfeksiyonlar (örn: sifiliz, tekrarlayan ateş, Lyme hastalığı) ve lejyonellozis ile çapraz reaksiyonlar oluşabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Leptospirozis ikterik hastalık olmadığı sürece genellikle fatal bir hastalık değildir. Hastalar intravenöz **penisilin** veya **doksisiklin** ile tedavi edilmelidir. Enfekte hayvanlarla veya idrar ile kontamine sularla temas eden kişilerde hastalığın önlenmesinde doksisiklin kullanılabilir ancak penisilin kullanılmaz. Leptospirozis vahşi ve evcil hayvanlar arasında yaygın bir hastalık olduğundan eradikasyonu zordur. Bununla birlikte çiftlik ve evde beslenen hayvanların aşılanmasının hastalığın bu popülasyonda insidansında azalma ve ardından insana bulaşı azaltmadaki başarısı kanıtlanmıştır. Kemiricilerin kontrolü de toplumlardaki leptospirozisin eliminasyonunda etkilidir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Olgumuz 2 hafta önce başlayan diz ağrısı şikayeti olan 18 yaşındaki kadın hasta. Üç ay önce, Connecticut'ta tatil sonrası alt bacağında yaklaşık 10 cm çapında daire şeklinde kızarıklık fark etmiş. Ardından gelen 2 hafta süresince bu alan genişlemiş, kenarları daha belirgin hale gelmiş, ancak döküntü zamanla kaybolmuştur. Döküntünün kaybolmasından birkaç gün sonra hastada baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu ve bulantı başlamış, semptomlar zamanla hafiflemiştir. Bu semptomların kaybolmasından yaklaşık 1 ay sonra diz ekleminde ağrı meydana gelmiş. Fizik muayene sırasında dizde hafif hassasiyet ve ağrı ortaya çıkmış. Eklemden az miktarda aspire edilen seröz sıvıda beyaz küre sayısının arttığı saptanmış. Hasta serumunda *Borrelia burgdorferi*'ye karşı antikorların bulunması (IgM ve IgG antikor titreleri sırasıyla 1:32 ve 1:1024) Lyme artriti klinik tanısını doğrulamıştır.

1. Lyme hastalığının başlangıç ve geç dönem belirtileri nelerdir?
2. Lyme hastalığının tanısında kullanılan testler olan mikroskopi, kültür ve serolojinin kısıtlılıkları nelerdir? Bu testleri diğer tekrarlayan ateşlerde kullanılan testlerle karşılaştırınız.
3. Nontreponemal ve treponemal testlere ikişer örnek veriniz. Primer, sekonder ve geç sifilizli hastalarda bu testlerle hangi sonuçları almayı beklersiniz?
4. Sifiliz, epidemik ve endemik tekrarlayan ateş ile leptospirozda rezervuar ve vektörler nelerdir?
5. Leptospirozun tanısında kullanılabilecek tanı testleri hangileridir?

Kaynakça

Aguero-Rosenfeld, et al: Diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 18:484-509, 2005.

Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ: The endemic treponematoses. Microbes Infect 4:83-94, 2002.

Butler T, et al: Infection with *Borrelia recurrentis*: Pathogenesis of fever and petechiae. J Infect Dis 140:665-672, 1979.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2003. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, 2004.

Cutler S, et al: *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing fever, Lyme-associated, and other *Borrelia* spp. Int J Syst Bacteriol 47:958-968, 1997.

Feder H, et al: Review article: A critical appraisal of "chronic Lyme disease". N Engl J Med 357:1422-1430, 2007.

LaFond RE, Lukehart SA: Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev 19:29-49, 2006.

Levitt PN: Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 14:296-326, 2001.

Rothschild BM: History of syphilis. Clin Inf Dis 40:1454-1463, 2005.

Spach D, et al: Tick-borne diseases in the United States. N Engl J Med 329:936-947, 1993.

Toner B: Current controversies in the management of adult syphilis. Clin Infect Dis 44:S130-S146, 2007.

Wormser GP: Early Lyme disease. N Engl J Med 354:2794-2801, 2006.

Wormser GP, et al: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme Disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1089-1134, 2006.

43

Mycoplasma ve *Ureaplasma*

Çeviren: Bekir Kocazeybek

Mollicutes sınıfı organizmalar, yaklaşık 200 tür içeren beş aileye ayrılırlar. Mycoplasmataceae ailesinin 16 türü insanlarda kolonize olur ve beş tür insan hastalıklarıyla ilişkilidir. En önemli tür *Mycoplasma pneumoniae*'dır (Onu orijinal olarak izole eden araştırıcıdan dolayı, **Eaton ajanı** olarak da adlandırılır). *M. pneumoniae*, trakeobronşit ve pnömoni gibi solunum sistemi hastalıklarına neden olur (Kutu 43–1). Diğer yaygın olarak izole edilen patojenler ise *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum*'u içermektedir (Tablo 43–1)

Fizyoloji ve Yapı

Mycoplasma ve *Ureaplasma* en küçük **serbest yaşayan bakterilerdir**. Bakteriler arasında, **bir hücre duvarına sahip olmadıkları** ve hücre membranları **sterolleri** de içerdiği için eşsizdirler. Buna zıt olarak, diğer hücre duvarı olmayan bakteriler (**L şekilleri** olarak adlandırılırlar) hücre membranlarında sterolleri içermezler ve uygun üreme şartlarında hücre duvarlarını yeniden oluşturabilirler. Hücre duvarlarının bulunmayışı, hücre duvarının sentezini etkileyen penisilin, sefalosporin ve diğer antibiyotiklere karşı mikoplazmaları dirençli kılar.

Mikoplazmalar, 0.2–0.3 µm arası genişlikte kokoid şekillerden 1–2 µm arası uzunluk ve 0.1–0.2 µm arası genişlikte olan çomaklara kadar değişebilen pleomorfik şekiller oluştururlar. Bu bakterilerin bir çoğu, niye mikoplazmaların bir zamanlar orijinal olarak virüs olduklarının düşünüldüğünü açıklayacak şekilde 0.45 µm'lik filtrelerden geçebilirler. Bununla beraber, ikiye bölünerek çoğalırlar (bütün bakteriler için tipiktir) yapay hücre içermeyen besiyerlerinde ürerler ve hem ribonükleik asit (RNA) hem de deoksiribonükleik asit (DNA) içerirler. Mikoplazmalar fakültatif anaerobiktirler (**zorunlu aerob** olan *M. pneumoniae* dışında) ve üreme besiyerine eklenen hayvan serumu ile sağlanan eksojen sterollere gereksinim duyarlar. Mikoplazmalar, 1–16 saat arası jenerasyon zamanıyla **yavaş çoğalırlar** ve uzamış inkübasyon olmaksızın tespit edilmesi güç olan ufak koloniler oluştururlar.

Mycoplasmataceae'lar bir hücre duvarına sahip olmadığı için, major antijenik determinantları membran glikolipid ve proteinleridir. Bu antijenler, insan dokularıyla ve diğer bakterilerle çapraz reaksiyon gösterirler.

Patogenez ve İmmünite

M. pneumoniae, bakteri hücresinin ucunda bulunan özel bir tutunma yapısıyla, solunum epiteline tutunan ekstrasellüler bir patojendir. Yapı, kompleks adezyon proteinlerini içerir ve **P1 adezini** en önemlisidir. Adezinler, spesifik olarak epitel hücre yüzeyinde (ve eritrositlerin yüzeyinde) bulunan siliaların tabanındaki siale glikoprotein reseptörleriyle etkileşime girerler. Siliostasis, ilk olarak siliaların, daha sonra da epitel hücrelerinin yok edilmesinden sonra oluşmaktadır. Bu hücrelerin kaybı, üst solunum yollarının normal olarak temizlenmesiyle birlikte, alt sonunum yollarının mikroplarla kontamine olmasına ve mekanik olarak tahriş olmasına neden olur. Bu proses semptomatik hastalarda görülen inatçın öksürükten sorumludur. *M. pneumoniae*, enflamatuar hücrelerin enfeksiyon bölgesine, başlangıçta tümör nekrosis faktör-α (TNF-α) ve interlökin–1 (IL–1)'in daha sonra IL-6'nın salınımını indükleyerek, bir süperantijen gibi fonksiyon göstermektedir. Bu proses hem bakterinin temizlenmesine hem de oluşan hastalığa katkıda bulunmaktadır.

Epidemiyoloji

M. pneumoniae zorunlu bir insan patojenidir. *M. pneumoniae* tarafından oluşturulan solunum yolu hastalığı yıl boyunca mevsimsel bir artış göstermeksizin dünyanın her yerinde görülmektedir. Bununla beraber, soğuk aylarda diğer enfeksiyöz ajanlar (örn. *Streptococcus pneumoniae*, virüsler) yüzünden daha yaygın olarak görülmektedir, *M. pneumoniae* hastalığı oransal olarak yaz ve sonbaharda daha yaygındır. Epidemik hastalık her

Kutu 43–1. *Mycoplasma pneumoniae*'nın Özeti

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Serbest yaşayan en küçük bakteri;0.45-μm filtre porlarından geçebilir.
Hücre duvarı yok ve sterol içeren hücre membranı bakteriler arasında sadece onlarda var
Yavaş üreme hızı (çoğalma zamanı, 6 saat);zorunlu aerob
P1 adezin proteini epitel hücrelerin silialarının tabanındaki proteinlere bağlanarak, kaçınılmaz olarak silialı epitelyum hücrelerinin kaybına neden olur
Enflamatuvar hücrelerin göçünü ve sitokinlerin salınımını stimüle eder
Zorunlu insan patojeni
Hastalık için Tablo 43-1'e başvurun

Epidemiyoloji

Sezonsal bir insidensi bulunmaksızın dünya çapında yaygın. (Bir çok solunum patojenleri tarafından oluşturulan hastalıklara zıt olarak)
Başlıca, 5–15 yaş arası çocukları enfekte eder fakat bütün popülasyonlar hastalığa duyarlıdır.
Aerosolize damlacıkların inhalasyonuyla bulaşır

Tanı

Tablo 43-2'e başvurun

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tercih edilen ilaçlar, eritromisin, doksisiklin veya yeni florokinolonlardır
Reenfeksiyona karşı gelişen bağışıklık ömür boyu sürmez ve aşıların etkisiz olduğu ispatlanmıştır.

4–8 yılda meydana gelmektedir. Hastalık, her ne kadar bütün yaş grupları duyarlı olsa da, okul-çağındaki çocuklarda ve genç erişkinlerde (5–15 yaş arası) daha yaygındır.

Birleşik Devletlerde (ABD), yıllık olarak 2 milyon *M. pneumoniae* pnömonisi ve 100.000 pnömoniyle ilişkili hastaneye yatış meydana gelmektedir. Bununla beraber, *M. pneumoniae* bildirilmesi gerekli bir hastalık olmayıp, güvenilir tanısal testler yaygın olarak kullanılamamaktadır ve böylece gerçek insidensi bilinmemektedir.

M. pneumoniae, enfekte bireylerin burun, boğaz, trakea ve alt solunum yollarında kolonize olmakta ve öksürük sırasında saçılan büyük solunumsal damlacıklar yoluyla yayılmaktadır. Enfeksiyon genellikle, sınıf arkadaşları, aile üyeleri veya diğer yakın temasta bulunan kişiler arasında yayılmaktadır. Atak hızı çocuklarda, yetişkinlere oranla (ortalama olarak, yaklaşık %60) daha yüksek olup, bu durum bir çok erişkinin bakteriye daha önceki maruz kalmalarından dolayı kısmen hastalığa karşı bağışık olmalarına bağlanabilir. İnkübasyon periyodu ve enfektivite zamanı uzundur; böylece hastalık aylarca sürebilir. Bebekler, özellikle kız bebekler, *M. hominis*, *M. genitalium* ve *Ureaplasma* türleriyle kolonize olurlar, özellikle *Ureaplasma* çok sık olarak izole edilir. Her ne kadar bu mikoplazmaların taşıyıcılığı genellikle kalıcılık göstermese de, puberte öncesi çocukların küçük bir yüzdesinde kolonize olarak kalmaya devam ederler. Genital mikoplazmaların insidensi, seksüel aktiviteye bağlı olarak puberteden sonra artar.Yaklaşık olarak seksüel olarak aktif erkek ve kadınların %15'i, *M. hominis*, %45-75'i *Ureaplasma* ile kolonize olmuşlardır. Seksüel olarak inaktif olan yetişkinlerdeki insidens, puberte öncesi çocuklardan daha yüksek değildir. *M. pneumoniae*, insanların normal mukozal floralarının bir parçası değildir; bununla beraber, semptomatik hastalığı takiben uzun süren bir taşıyıcılık meydana gelebilir.

Klinik Hastalık (Klinik Olgu 43-1)

M. pneumoniae'ya maruz kalma tipik olarak **asemptomatik taşıyıcılıkla** sonuçlanır. *M. pneumoniae* enfeksiyonun en yaygın klinik belirtisi **trakeobronşitdir**. Maruz kalmadan 2–3 hafta sonra, düşük düzeyde ateş, yorgunluk, baş ağrısı, kuru ve balgamsız bir öksürük gelişir. Akut **faranjit** de görülebilir. Semptomlar birkaç gün içerisinde basamak basamak daha kötü bir hale gelirler ve 2 hafta ya da daha fazla olarak sürebilir. Başlıca olarak bronşiyal geçitler, lenfositlerle ve plazma hücreleriyle infiltre olmaktadırlar. Pnömoni aynı zamanda (primer **atipik pnömoni** veya yürüyen pnömoni olarak da adlandırılır), fiziksel bulgulardan daha fazla akciğer radyografisinde belirgin olacak şekilde tipik yama tarzı bronkopnömoninin görülmesiyle gelişebilir. Miyalji ve gastrointestinal sistem semptomları yaygın olarak görülmezler. Sekonder komplikasyonlar, nörolojik anomalileri (örn. meningoensefalit, paraliz ve miyelit), perikardit, hemolitik anemi, artrit ve mukokutanöz lezyonları içermektedir. Genitoüriner sistem diğer *Mycoplasma* türleri ve *Ureaplasma* ile

Tablo 43–1. Klinik Olarak Önemli Mycoplasmataceae'lar

Organizma	Yer	İnsan Hastalığı
Mycoplasma pneumoniae	Solunum sistemi	Trakeobronşit, faranjit, pnömoni, sekonder komplikasyonlar (nörolojik, perikardit, hemolitik anemi, artrit, mukokutanöz lezyonlar
Mycoplasma genitalium	Genitoüriner sistem	Nongonokoksik üretrit (NGU), pelvik enflamatuvar hastalık
Mycoplasma hominis	Solunum sistemi, genitoüriner sistem	Piyelonefrit, postpartum ateş, immunkompromize hastalardaki sistemik enfeksiyonlar
Ureaplasma urealyticum	Solunum sistemi, genitoüriner sistem	NGU, piyelonefrit, spontan düşük, prematüre doğum

Klinik Olgu 43–1. Genç Bir Erişkinde Fatal *Mycoplasma pneumoniae*

Caxboeck ve ark. (Wien Klin Wochenschr 119:379–384, 2007) daha önce sağlıklı olan 18 yaşındaki bir kadında, fatal bir *M. pneumoniae*'nın alışık olmadık bir olgusunu tanımlamışlar. Hastaneye yatırılmadan önce, solunum şikayeti ile ilgili olarak doktoruna başvurmuş ve göğüs radyografisi pnömoniyle uyumlu olarak bulunmuştur. Bir florokinolon verilmiş ama tedavi başarısız olmuştur. Hastaneye kabulüyle birlikte, ateşi 40°C olarak ölçülmüş ve balgamlı öksürüğü olduğu görülmüştür. Antibiyotiği bir makrolid ve sefalosporine değiştirilmiştir, bununla beraber hastanın durumu, pulmoner infiltratların ilerlemesi, bilateral plevral efüzyonların gelişimi ve karaciğer iflasıyla daha kötüye gitmeye başlamıştır. Agresif antibiyotik tedavisine ve solunum desteğine rağmen hastalığı çoğul organ iflasıyla birlikte hemorajik pnömoniye ilerlemiş ve 35. günde hastanede ölmüştür. *M. pneumoniae* enfeksiyon tanısı pozitif serolojiye ve mikroskopi, kültür ve antijen testleriyle diğer solunum patojenlerinin bulunmayışına dayandırılmıştır. Her ne kadar, kültür veya PCR ile konulan tanı daha inandırıcı olabilse de, bu olgu; duyarlı hastalarda, mikoplazma enfeksiyonlarına karşı erişkinlerin duyarlılığını ve yaygın olmayan fakat çok iyi tanımlanmış ciddi komplikasyonların oluştuğunu göstermektedir. Bu hastanın, bu patojene karşı duyarlılığını artıran tanımlanmamış bir immün bozukluğa sahip olmasının da ihtimal dahilinde olduğu da belirtilmelidir.

kolonize olduğu için, her bir hastada bu organizmaların rolüne karar vermek zordur. Bununla beraber, genel olarak *M. genitalium*'un nongonokoksik üretrite (NGU) ve pelvik enflamatuvar hastalığa; *U. urealyticum*'un NGU, piyelonefrit ve spontan düşük veya prematüre doğuma; ve *M. hominis*'in immunkompromize hastalarda, piyelonefrit, pospartum ateşler ve sistemik enfeksiyonlara neden olabileceği kabul edilmektedir. Bu hastalıklara neden olan organizmalarla ilişkili kanıtlar (1) enfekte hastaların örneklerinden bakterinin elde edilmesine, (2) organizmaya karşı serolojik bir yanıta, (3) spesifik antibiyotiklerle tedaviden sonraki klinik iyileşmeye, (4) hayvan modellerinde hastalığın gösterilmesine veya (5) bu bulguların bir kombinasyonuna dayandırılmıştır.

Laboratuvar Tanısı

M. pneumoniae enfeksiyonları için tanı testleri Tablo 43-2'de özetlenmiştir.

Mikroskopi

Mikroskopinin tanısal değeri yoktur. Mikoplasmalar hücre duvarına sahip olmadıkları için zayıf olarak boyanırlar.

Antijen Tespiti

Her ne kadar antijen testleri *M. pneumonie*'nın hızlı tanısı için geliştirilmiş olsalar da, testler zayıf duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları için tavsiye edilmemektedirler.

Nükleik-Asid-Temelli Testler

Türe-spesifik hedefli PCR amplifikasyon testleri bütün patojenik *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* türleri için geliştirilmiştir. Testler mükemmel duyarlılığa sahiptirler fakat özgüllükleri çok iyi tanımlamamıştır; yani, bu deneyler, insanlarda kolonize olan avirulan türlerle çapraz-reaksiyon verebilirler. Buna ek olarak, şu anda ticari PCR testleri bulunmamakta olup böylece bu testlerin uygulanması başlıca olarak araştırma ve referans laboratuvarlarına sınırlandırılmıştır.

Kültür

Diğer mikoplazmalara benzemeyen şekilde, *M. pneumoniae*, zorunlu bir aerobtur. Bu mikoplazmalar, boğaz yıkantılarından,

Tablo 43–2. *Mycoplasma pneumoniae* Enfeksiyonları İçin Tanısal Testler

Test	Hassaslık
Mikroskopi	Test kullanışlı değil, çünkü organizmaların hücre duvarı yok ve konvansiyonel reaktiflerle boyanmaz
Kültür	Test yavaş (pozitif tanıdan önce 2–6 hafta) ve duyarsız; bir çok laboratuvar için uygun değil
Moleküler tanı	Mükemmel duyarlılıkta PCR-temelli amplifikasyon assay'leri;özgüllükleri çok iyi tanımlanmamış; deneyler daha geniş olarak her yerde uygulanabilir olduğu zaman, tercih edilecek tanı testleri olacağı umulmaktadır
Seroloji	
Kompleman Tespiti	Glikolipid antijenlere karşı antikor titreleri, 4 haftada zirve yapar ve 6–12 hafta varlığını sürdürür; zayıf duyarlılık ve özgüllük
Enzim immunoassay'ler	Değişen duyarlılık ve özgüllükte bir çok deney mevcuttur; P1 adezyon proteinine karşı olan assay'ler daha çok spesifik olabilir
Soğuk aglutinin	Duyarlılık ve özgüllüğü zayıf, diğer solunum patojenleriyle çapraz-reaksiyon gösterir (örn. Epstein-Barr virüsü, cytomegalovirüs, adenovirüs); test yaygın olarak kullanılır fakat tavsiye edilmez.

PCR, polimeraz zincir reaksiyonu

bronşiyal yıkantılardan veya ekspektore balgamdan izole edilebilirler. Yıkantılar, balgam örneklerinden daha güvenilirdir, çünkü bir çok enfekte hasta kuru, balgamsız öksürüğü olup balgam çıkaramamaktadırlar. Örnekler, serum (sterolleri sağlar), maya eksterisi (nükleik asit prekürsörleri için), glikoz, bir pH indikatörü ve penisilinle (diğer bakterileri inhibe etmek için) suplemente edilmiş özel besi yerine inoküle edilmelidirler. Organizmalar, 6 saatlik bir çoğalma zamanıyla kültürlerde yavaş olarak ürerler.

Her ne kadar pozitif bir kültür hastalığın kesin bir kanıtı olsa da, nispeten duyarlılığı düşüktür. Çok iyi dizayn edilmiş bir çalışmada, izolatların %36'sı 2 hafta içerisinde tespit edilirken, geri kalan izolatların tespiti daha uzun bir inkübasyonu gerektirmiştir (6 hafta kadar uzunlukta). Diğer bir çalışmada, akut *Mycoplasma* enfeksiyonun serolojik kanıtı bulunan hastaların kültürlerinin sadece %64'ü pozitif olarak sonuçlanmıştır. Kültürde organizmaların üremesi, glikozun metabolize olması ve bunu takiben pH değişikliği ile gösterilmiştir.

M. pneumoniae kolonileri küçük ve diğer mikoplazmaların tavada pişirilmiş omlet morfolojisine benzemeyen şekilde homojen granüler görünüştedir ("dut görünümünde"). İzolatların, tanımlanması, spesifik antiserumla üremelerinin inhibisyonuyla doğrulanabilir. Bununla beraber, bu organizmaların üremesi güç olduğu için ve sonuçlar tipik olarak haftalarca elde edilemediği için, bir çok laboratuvarda kültür yapılmamaktadır.

M. hominis 1–4 günde üreyen ve arginini metabolize eden, glikozu metabolize etmeyen fakültatif bir anaerobtur. Koloniler, tipik, geniş pişmiş yumurta görünümündedir. Üremenin spesifik antiserumla inhibisyonu, onları diğer genital mikoplazmalardan ayırt etmek için kullanılmaktadır. *Ureaplasma*, üremek için üreye ihtiyaç duyar fakat ürenin metabolizması sonucu oluşan yüksek alkalinite yüzünden inhibe olmaktadır. Böylece, üreme besiyeri mutlaka üre eklenmelidir ve yüksek oranda tamponlanmalıdır. Bütün bu basamaklar uygulansa bile, üreaplasmalar ilk izolasyondan sonra hızlı bir şekilde ölmektedirler.

Antikor Tespiti

Antikor-spesifik testler sadece *M. pneumoniae* için bulunmaktadır. *M. pneumoniae*'ya karşı oluşan antikorların kompleman fiksasyonuyla tespiti geleneksel serolojik referans standartıdır. Bununla beraber, test zayıf duyarlılığa sahiptir ve hedef glikolipid antijenine karşı oluşan antikorlar, diğer *Mycoplasma* türleriyle ve konak dokularıyla da reaksiyon verebilirler. Immünglobulin M (IgM) ve IgG antikorlarının tespiti için çok sayıda enzim immunassay'ler mevcuttur. Genel olarak, testler kompleman tespit testinden ve kültürden daha duyarlıdırlar. Bu testlerin dezavantajı, hastalığın erken aşamalarında ve 3–4 hafta sonra antikor düzeylerindeki artışı göstermek için tekrar serumun toplanmasının gerekliliğidir.

Tarihsel olarak, *M. pneumoniae*'nın dış membran glikolipidlerine karşı oluşan spesifik olmayan reaksiyonların ölçümünün yapılması da olasıdır. Bu reaksiyonların en kullanışlı olanı **soğuk aglutininlerdir** (örn., IgM antikorları, 4°C'de insan eritrositlerinin yüzeyindeki I antijenlerine bağlanırlar). Bu test duyarsız olup spesifik değildir, bu yüzden uygulanmamalıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Eritromisin, tetrasiklinler (özellikle doksisiklin) ve fluorokinolonlardan, tetrasiklin ve fluorokinolonlar her ne kadar erişkinler için kullanılsalar da, bu antibiyotikler *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde eşit olarak etkilidirler. Tetrasiklinlerin, nongonokoksik üretritin yaygın etkeni olan diğer mikoplazma ve klamidyaların çoğuna karşı da etkili olma avantajı bulunmaktadır. *Ureaplasma* enfeksiyonlarına da karşı, bu organizmalar tetrasikline direnç gösterdikleri için, eritromisin kullanılmaktadır. Diğer mikoplazmaların aksine, *M. hominis* eritromisine, nadiren de tetrasiklinlere karşı dirençlidir. Klindamisin, bu dirençli kökenlerle meydana gelen enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmaktadır.

Mycoplasma hastalığının önlenmesi problemlidir. *M. pneumoniae* enfeksiyonları yakın temas yoluyla bulaşmaktadır; böylece enfekte kişilerin izolasyonu teorik olarak enfeksiyon riskini düşürüyor olmalıdır. Bununla beraber, hastalar uygun antibiyotikleri alıyor olsalar da uzun bir periyot enfeksiyöz oldukları için, izolasyon yapmak pratik değildir. İnaktive aşılar ve attenüe canlı aşıların başarısız olduğu ispatlanmıştır. Enfeksiyonla kazanılan koruyucu bağışıklık düşüktür. *M. hominis*, *M. genitalium*, ve *Ureaplasma* enfeksiyonları seksüel ilişki ile bulaşmaktadır. Bu yüzden, seksüel ilişkiden kaçınarak ve uygun engelleyici önlemler alınarak bu hastalıklar önlenebilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

21 yaşındaki bir üniversite öğrencisinde, artmış letarji, baş ağrısı, öksürük, düşük derecede ateş, üşüme ve gece terlemeleri görülmekte. Öğrenci sağlık merkezinde muayene edildiğinde, balgamsız öksürüğünün bulunduğu ve eksersizde nefes darlığının bulunduğu gözlenmekte. Nabız atışı 95 atım/dakika ve solunum hızı 28 nefes alma/dakika. Farinksi eritamöz, nadir ronkus ve ralleri var fakat öskültasyonda konsolidasyon görülmemiş. Göğüs filmi leke şeklinde infiltratları göstermekte. Balgamın Gram'la boyanmasında bir çok akyuvarın görüldüğünü fakat organizma bulunmadığı görülmektedir. Başvuru sırasında alınan örnekten Mycoplasma kompleman tespiti için yapılan testte bulunan antikor titresi 1:8; bir hafta sonra alınan örnekteki titre ise 1:32 olarak bulunmuş. Hasta eritromisin ile tedavi edilmiş, hastalık takip eden 2 hafta süresince antibiyotiğe karşı yavaş olarak yanıt vermiş.

1. Eğer kültür yapılacaksa, hangi örnek en iyi örnektir? Sonuçlar ne zaman elde edilebilir? Eğer hasta M. pneumoniae ile enfekte ise kültürün duyarlılığı ve özgüllüğü nedir?
2. *Mycoplasma* türleri, diğer bakterilerden nasıl farklılık gösterirler.
3. *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının epidemiyolojisini tanımlayın. Bu olgunun hangi yönleri, böylesi enfeksiyonlar için karakteristiktir?
4. İnsanlarda hastalığa neden olan diğer mikoplazmalar nelerdir? Hangi hastalıklara neden olurlar?

Kaynakça

Blasi F, et al: *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. Semin Respir Crit Care Med 26:617-624, 2005.

Loens K, et al: Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections. J Clin Microbiol 41:4915-4923, 2003.

Templeton KE, et al: Comparison and evaluation of real-time PCR, realtime nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. J Clin Microbiol 41:4366-4371, 2003.

Waites K, Katz B, Schelonka R: Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 18:757-789, 2005.

Waites K, Talkington D: *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 17:697-728, 2004.

Waites K, Talkington D: New developments in human diseases due to mycoplasmas. In Blanchard A, Browning G (eds): Mycoplasmas: Pathogenesis, Molecular Biology, and Emerging Strategies for Control. Norwich, United Kingdom, Horizon Scientific, 2005, pp 289-354.

44

Rickettsia ve *Orientia*

Çeviren: Metin Otkun

Rickettsia (Howard Ricketts adına), *Ehrlichia* (Paul Ehrlich adına) ve *Coxiella* (Harold Cox adına) zorunlu hücre içi, aerob, gram negatif basiller olmaları gözlemlerinin temelinde, tarihsel olarak tek bir aile, Rickettsiaceae içinde sınıflandırılmıştır. Deoksiribonükleik asit (DNA) dizi analizleri bu sınıflamanın geçersiz olduğunu göstermiştir. Ayriyeten *Rickettsia*'nın iki cinse (*Rickettsia* ve *Orientia*) ve *Ehrlichia*'nın iki cinse (*Ehrlichia* ve *Anaplasma*) ayrılması gerektiği de fark edilmiştir. *Rickettsia* ve *Orientia* bu bölümde ve hücre içi organizmaların diğer iki cinsi 45. bölümde tartışılmaktadır.

Rickettsiaceae ailesindeki organizmalar küçüktür (0,3 x 1–2 μm), yapısal olarak gram negatif basillere benzerler, ancak Gram boyasıyla zayıf boyanırlar ve yalnızca ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında çoğalabilirler. *Rickettsia* ve *Orientia*'nın patojenik türleri (Kutu 44–1) hayvanlarda ve artropod rezervuarlarında hayatlarını sürdürürler ve artropod vektörlerle (örneğin keneler, akarlar, bitler, pireler) bulaşırlar. İnsanlar rastlantısal konaklardır. *Rickettsia* türleri **benekli ateş grubu** ve **tifüs grubu**na ayrılır. Benekli ateş grubunda *Rickettsia*'nın en az 17 türü insan hastalıkları ile ilgilidir. ***Rickettsia rickettsii*** (Kayalık Dağlar benekli ateşi) ve ***Rickettsia akari*** (riketsiya çiçeği) bu bölümde tartışılacaktır. Dünyanın her tarafına dağılmış benekli ateş grubunun diğer üyeleri hakkında geniş kapsamlı bir gözden geçirme için lütfen Parola ve ark.'nın derlemesine başvurunuz. *Rickettsia*'nın iki türü tifüs grubu üyesidir: ***R. prowazekii*** ve ***R. typhi***. *Orientia* cinsinde tek bir tür yer alır: ***O. tsutsugamushi***.

Rickettsia'lar rezervuar konaklarında, esas olarak kemirgenler ve onların artropod vektörlerinde (örneğin keneler, akarlar, pireler) hayatlarını sürdürürler (Şekil 44–1). Artropodlarda **transovaryan geçiş** de bakterilerin sürekliliğini sağlar ve böylece bunlar hem vektör hem de konak olarak işe yararlar. Bunun istisnası insanın birincil konak ve insan vücut bitinin artropod vektör olduğu *Rickettsia prowazekii*'dir. Bakteriler biti öldürür, bu yüzden transovaryan geçiş önem taşımaz. Riketsiya hastalıklarının dağılımı artropod konak/vektörlerinin dağılımıyla belirlenir. Kene vektörlerle gelişen enfeksiyonların büyük kısmı sınırlı bir coğrafi dağılım gösterirken bit (*R. prowazekii*), pireler (*Rickettsia typhi*) ve akarlar (*Rickettsia akari*, *Orientia tsutsugamushi*) gibi vektörlerle gelişen riketsiya enfeksiyonları bütün dünyaya dağılmıştır (Tablo 44–1).

Fizyoloji ve Yapı

Rickettsia'nın hücre duvarı yapıları bir peptidoglikan tabaka ve lipopolisakkarit (LPS) ile tipik gram negatif basil şeklindedir. Ancak peptidoglikan tabaka çok azdır (Gram boyasıyla zayıf boyanır) ve LPS yalnızca zayıf bir endotoksin aktivitesine sahiptir. *Orientia*'da hem peptidoglikan tabaka hem de LPS eksiktir. Organizmalar en iyi Giemsa ya da Gimenez boyalarıyla görünür (Şekil 44–2). Bakterilerin flagellası yoktur ve *Rickettsia* gevşekçe bağlı bir "slime" tabakası ile çevrelenmiştir. *Rickettsia* ve *Orientia* enfekte hücrelerin sitoplazmasında serbest olarak bulunan zorunlu hücre içi parazitlerdir.

Bakteriler ökaryotik hücrelere konak hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak ve fagositozu uyararak girerler. Yutulduktan sonra *Rickettsia* ve *Orientia* fagozom membranını bir fosfolipaz oluşturarak parçalamak ve sitoplazmaya geçmek zorundadır, yoksa organizma yaşayamayacaktır. Konak hücresinde ikiye bölünerek çoğalma yavaştır (bölünme zamanı 9–12 saat). *Orientia* ve benekli ateş grubu *Rickettsia*'lar sitoplazmada ve enfekte hücrelerin çekirdeğinde çoğalırlar ve uzun sitoplazmik çıkıntılarla sürekli olarak hücreden salınırlar. Karşıt olarak tifüs grubu hücre zarları eriyene kadar hücre sitoplazmasında birikir, hücre ölümüyle bakteri salınması gerçekleşir. Farklılığın nedeninin hücre içi hareketlilik olduğu düşünülür –benekli ateş grubu konak hücre aktinlerini polimerize edebilirken tifüs grubunun bunun için gereken geni yoktur. Bu bakteriler konak hücresinden bir kez salındıklarında kararsızdır ve çabuk ölürler.

R. prowazekii'nin genomu dizilenmiş ve bu bakterinin parazitik doğası hakkında bilgiler sağlamıştır. Bakteriler karbonhidrat

Kutu 44–1. Önemli *Rickettsia*'lar ve *Orientia*

Organizma	Tarihsel Köken
Rickettsia rickettsii	Kayalık Dağlar benekli ateşinin vektörü olarak orman kenesini tanımlayan Howard Ricketts adına
R. akari	*akari*, "akar"; riketsiya çiçeğinin vektörü
R. prowazekii	Tifüsün erken dönem araştırmacılarından ve kendisi de bu hastalığın kurbanı olan Stanislav von Prowazek adına
R. typhi	*typhi*, "typhus" veya "ateş"
Orientia tsutsugamushi	Orientia, "Doğu ülkeleri"; *tsutsugamushi*, "akar hastalığı", Doğuda bu hastalığın popüler adı

Tablo 44–1. *Rickettsia* ve *Orientia* Türlerinin Dağılımı

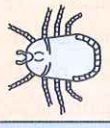
Organizma	İnsanda hastalık	Dağılım
R. rickettsii	Kayalık Dağlar benekli ateşi	Batı yarımküre (Birleşik Devletler, Kanada, Meksika, Panama, Kosta Rica, Brezilya, Kolombiya, Arjantin)
R. akari	Riketsiya çiçeği	Birleşik Devletler, Ukrayna, Hırvatistan, Kore
R. prowazekii	Epidemik tifüs	Dünyada yaygın
	Nükseden tifüs	Dünyada yaygın
	Sporadik tifüs	Birleşik Devletler
R. typhi	Endemik (fare) tifüs	Dünyada yaygın
O. tsutsugamushi	Çalılık tifüsü	Japonya, doğu Asya, kuzey Avustralya, batı ve güneybatı Pasifik

metabolizması, lipit biyosentezi, nükleotid sentezi ve aminoasit sentezi gibi pek çok işlev için konak hücrelerine bağımlıdır. Bakteriler trikarboksilik asit döngüsü yoluyla adenozin trifosfat (ATP) oluşturabilir veya konak hücresinin ATP'sini var olduğu sürece kullanarak enerji parazitliği yapabilirler. *R. prowazekii* konak hücresinden bakteriye ATP transferini kolaylaştıran parazitik bir enzime (ATP/ADP translokaz) sahiptir.

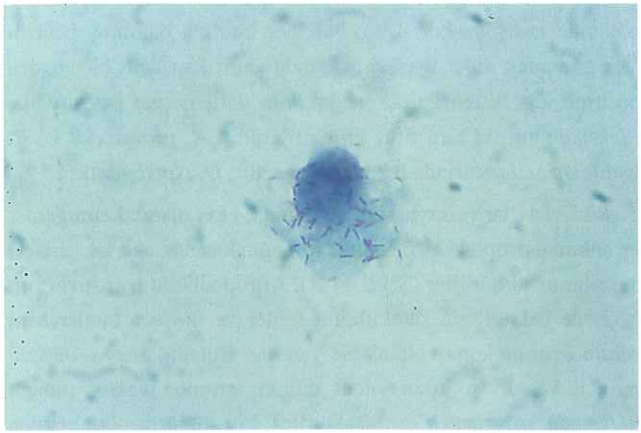
Rickettsia rickettsii (Kutu 44-2)

Patogenez ve İmmünite

Birleşik Devletler'de insanda hastalığa yol açan en yaygın riketsiya Kayalık Dağlar benekli ateşinden sorumlu etken olan *R. rickettsii*'dir. *R. rickettsii*'nin toksin oluşturduğuna ya da Kayalık dağlar benekli ateşinin patolojik görünümlerinden konağın immün yanıtının sorumlu olduğuna dair delil yoktur. *R. rickettsii*'nin yüzeyinde sunulan dış membran proteini A (**OmpA**) bakterinin endotel hücrelerine bağlanabilmesinden sorumludur. Bakteriler hücre içine girdikten sonra fagozomdan dışarı çıkarlar, sitoplazma ve çekirdekte serbest olarak çoğalırlar ve hücreden komşu hücreye geçerler. Birincil klinik görünümler bakterilerin endotel hücresinde çoğalması, daha sonra hücrelerde ortaya çıkan hasar ve kan damarlarında sızıntı sonucu görünmektedir. Plazmanın

Hastalık	Organizma	Vektör	Rezervuar
Kayalık dağlar benekli ateşi	*R. rickettsii*	Kene kaynaklı 	Keneler, vahşi kemirgenler
Riketsiya çiçeği	*R. akari*	Akar kaynaklı	Akarlar, vahşi kemirgenler
Çalılık tifüsü	*O tsutsugamushi*		Akar (Chigoe piresi), vahşi kemirgenler
Epidemik tifüs	*R. prowazekii*	Bit kaynaklı	İnsanlar, sincap pireleri, uçan sincap
Fare endemik tifüsü	*R. typhi*	Pire kaynaklı	Vahşi kemirgenler

Şekil 44–1. Yaygın *Rickettsia* ve *Orientia* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi



Şekil 44–2. Benekli ateş grubu *Rickettsia* ile enfekte olmuş doku kültürü hücrelerinin Gimenez boyası (Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'ten.)

Kutu 44–2. Özet: *Rickettsia rickettsii*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Küçük, hücre içi bakteriler
Gram boyasıyla zayıf boyanır, en iyisi Giemsa ve Gimenez boyaları
Replikasyon endotel hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeğinde olur, vaskülite yol açar
Hücre içi çoğalma bakterileri immün saldırıdan korur
Kayalık Dağlar benekli ateşi yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, kas ağrıları ve döküntü ile karakterizedir; tedavi almayan ya da tanısı gecikmiş hastalarda komplikasyonlar sıktır

Epidemiyoloji

R. rickettsii Birleşik Devletler'deki en yaygın riketsiyal patojendir
Sert keneler (örneğin köpek kenesi, orman kenesi) esas rezervuar ve vektörlerdir
Bulaşma uzun süreli temasa gereksinim duyar
Batı yarımkürede dağılmış; Birleşik Devletler'de enfeksiyon en yaygın olarak güzey Atlantik bölgesinde
Hastalık en yaygın olarak Nisan'dan Eylül'e kadar

Tanı

Tanı için en yaygın olarak seroloji (örneğin mikroimmünofloresans testi) kullanılır

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Doksisiklin seçilecek ilaçtır
Kişiler kene yerleşim alanlarından kaçınmalı, koruyucu giysiler giymeli ve böcek öldürücüler kullanmalıdır
Kişiler yapışan keneyi derhal uzaklaştırmalıdır
Halen aşısı yoktur

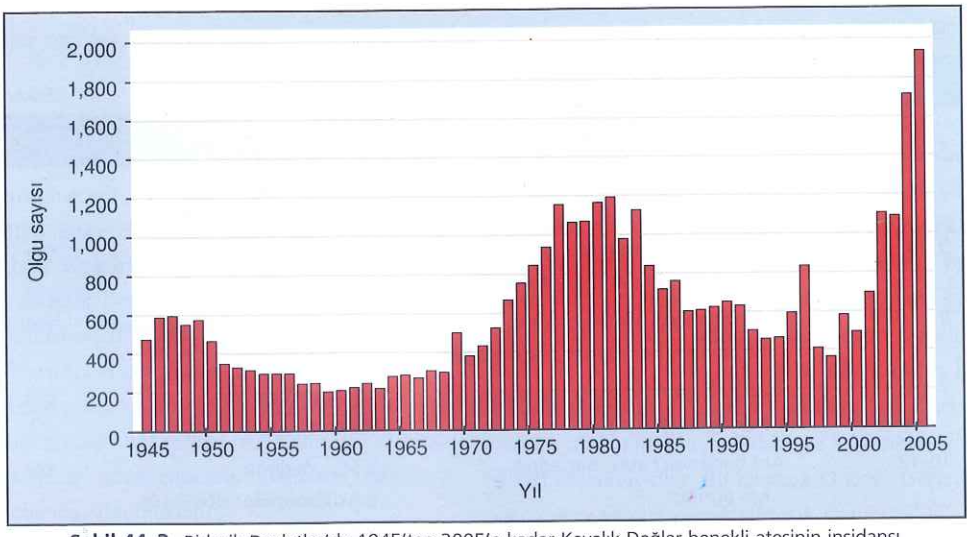
dokulara kaybı ile ortaya çıkan hipovolemi ve hipoproteinemi çeşitli organlarda perfüzyon azalmasına ve organ yetmezliğine yol açabilir. Konağın enfeksiyona immün yanıtı sitotoksik CD8 lenfositlerce sitokin aracılıklı hücre içi öldürme ve temizliğe dayanır. Riketsiya dış membran proteinlerine antikor yanıtı da önemli olabilir.

Epidemiyoloji

Birleşik Devletler'de 2006'da, o ana kadar kaydedilmiş en yüksek insidans ile, yaklaşık 2300 Kayalık Dağlar benekli ateşi olgusu bildirilmiştir (Şekil 44-3). Enfeksiyonların %90'ından fazlası, en yüksek kene aktivitesine uyumlu olarak, **Nisandan Eylüle** kadar görülmüş, enfeksiyonların çoğu Birleşik Devletler'in güney Atlantik bölgesinden bildirilmiştir. Hastalığın dağılımı *R. rickettsii* için esas rezervuar ve vektör olan Ixodidae ailesindeki **sert keneler**in dağılımına benzer. Birleşik Devletler'de hastalıkla en yakın bağlantılı olan iki sert kene güneydoğu eyaletlerinde ve Batı Kıyısı'nda **köpek kenesi** (***Dermacentor variabilis***), Kayalık Dağlar eyaletleri ve güneybatı Kanada'da **orman kenesi** (***Dermacentor andersoni***)'dir. Orta ve Güney Amerika'da başka kene vektörler tanımlanmıştır. Bir kişi enfekte olmak için keneye uzun bir dönem maruz kalmış olmalıdır (örneğin 6 saat ya da daha fazla). Uyuyan avirülan riketsiyalar emilen sıcak kan ile aktive olurlar ve daha sonra da kenenin tükürük bezlerinden insan konağın kanına geçmek için salınmaları gerekir.

Klinik Hastalıklar (Klinik Olgu 44–1)

Klinik olarak semptomatik hastalıklar kene ısırığından sonra 7 günde (aralığı 2–14 gün) gelişir (Tablo 44–2). Hasta ağrısız kene



Şekil 44–3. Birleşik Devletler'de 1945'ten 2005'e kadar Kayalık Dağlar benekli ateşinin insidansı

Klinik Olgu 44–1. Kayalık Dağlar Benekli Ateşi

Oster ve ark.ları (N Engl J Med 297: 859-863, 1977) laboratuvarda *R. rickettsii* ile çalıştıktan sonra Kayalık Dağlar benekli ateşine yakalanan bir hasta serisi tanımladılar. Veteriner teknisyeni olan 21 yaşında bir hasta kas ağrısı ve kuru öksürük yakınmaları olan bir klinik gösterdi. Hasta penisilinle tedavi edilip taburcu edildi. Birkaç gün sonra hastada titremeler ve baş ağrısı ortaya çıktı. Hastaneye geri döndüğünde 40° C ateşi ve ekstremitelerinde ve gövdesinde maküler bir döküntüsü vardı. Kas içi tetrasiklin başlandı, ama hasta ateşli kaldı ve döküntü gövde, ekstremiteler ve ayak tabanlarında peteşiye dönüştü. İki taraflı plevral effüzyon gelişti ve IV tetrasiklin başlandı. Sonraki 2 hafta içinde effüzyon geriledi ve hasta yavaş ama olaysız bir düzelme gösterdi. Bu hasta *R. rickettsii* ile doğrudan çalışmamasına karşın bakteriyi çalışan bir laboratuvarı ziyaret etmişti. Bu hasta Kayalık Dağlar benekli ateşinin tanıtıcı bulgularını göstermektedir: baş ağrısı, ateş, kas ağrıları ve peteşiyal ya da "benekli" şekle dönüşebilen maküler bir döküntü.

ısırığını hatırlamayabilir. Hastalığın başlangıcı kırıklık, kas ağrıları, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishalin de eşlik edebileceği yüksek bir ateş ve baş ağrısı ile kendini belli eder. Hastaların %90'ında el bilekleri, kollar ve ayak bileklerinde başlayan ve sonra vücuda dağılan maküler bir döküntü gelişir. El ve ayak tabanları da tutulabilir. Döküntü daha şiddetli hastalığın ön bulgusu olan "benekli" ya da peteşiyal şekle dönüşebilir. Kayalık Dağlar benekli ateşinin komplikasyonları arasında nörolojik belirtiler, akciğer ve böbrek yetmezliği ve kardiyak anormallikler yer alır. Klinik görünümün ayırt edici olmaması ya da hekimin hastalığı tanımaması nedeniyle ortaya çıkan bir tanı gecikmesi kötü bir prognoza yol açar. Tedavi edilmeyen hastalıkta ölüm hızı %10 ila %25'tir.

Laboratuvar Tanı

Mikroskopi

Riketsiyalar Gram boyasıyla zayıf boyanmalarına karşın Giemsa ya da Gimenez boyalarıyla boyanabilirler. Biyopsi doku örneklerinde hücre içi bakterileri boyamak için floresan işaretli özgül antikorlar kullanılabilir. Riketsiya antijenlerinin bu şekilde doğrudan saptanması Kayalık Dağlar benekli ateşi klinik tanısının doğrulanması için hızlı ve özgül bir yöntemdir, ancak birincil olarak sadece referans laboratuvarları yoluyla sağlanabilir.

Nükleik Asit Temelli Testler

Riketsiya hastalıklarının tanısı için bugün pek çok referans laboratuvarında PCR testleri ve gen dizilemesi kullanılmaktadır. Kullanılan bir seri gen hedefi arasında dış membran proteinlerini (OmpA, OmpB), 17-kDa lipoproteini ve sitrat sentazı kodlayan gen dizileri yer alır. Maalesef kan örnekleri kullanıldığı zaman geleneksel PCR testleri nispeten duyarsızdır.

Kültür

Riketsiyaların doku kültürü sistemlerinde ya da embriyonlu yumurtada izolasyonu nispeten kolay olmasına karşın yalnızca geniş deneyimli referans laboratuvarları rutin olarak bu kültürleri yaparlar. Kültür girişiminde bulunulacaksa kandan "buffy coat" preparatları ya da deri biyopsi örnekleri çalışılmalıdır.

Antikor Saptama

Weil-Felix testi (çapraz reaksiyon veren *Proteus* antijenlerinin ayırt edici aglütinasyonuna dayanır) tarihsel olarak riketsiya hastalıklarının tanısı için kullanılmış olsa da duyarsız olduğu ve özgül olmadığı için artık önerilmemektedir. Maalesef bu test sınırlı

Tablo 44–2. *Rickettsia* ve *Orientia* Türlerinin Neden Olduğu İnsan Hastalıklarının Klinik Seyri

Hastalık	Ortalama enkübasyon dönemi (gün)	Klinik Görünüm	Döküntü	Eskar	Tedavisiz mortalite (%)
Kayalık Dağlar benekli ateşi	7	Ani başlangıç; ateş, baş ağrısı, kırıklık, kas ağrıları, bulantı, kusma, karın ağrısı	>%90; maküler, çevreden merkeze yayılım	Yok	10–25
Riketsiya çiçeği	9–14	Ani başlangıç; ateş, baş ağrısı, titremeler, kas ağrıları, fotofobi	%100, papülovezikül; jeneralize	Var	Düşük
Epidemik tifüs	8	Ani başlangıç; ateş, baş ağrısı, titremeler, kas ağrıları, eklem ağrısı	%20–80; maküler, merkezden çevreye yayılım	Yok	20
Endemik tifüs	7–14	Tedrici başlangıç; ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, öksürük	%50; gövdede makülopapüler döküntü	Yok	Düşük
Çalılık tifüsü	10–12	Ani başlangıç; ateş, baş ağrısı, kas ağrıları	<%50; gövdede makülopapüler döküntü; merkezden çevreye yayılım	Yok	1–15

kaynakları olan laboratuvarlarda sıkça kullanılmaktadır. Referans yöntem olarak değerlendirilen serolojik test mikroimmünofloresans (MIF) testidir. Test dış membran proteinlerine (türe özgü) ve LPS antijenine karşı antikorları saptar. LPS antijeni riketsiya türlerinde ortak olduğu için bireysel türleri tanımlamak amacıyla Western blot immunoassay yapılmalıdır. MIF'in duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir, tanı koydurucu antikor düzeyleri genellikle hastalığın ikinci haftasında saptanır. Ticari olarak hazırlanmış enzim immunoassay testleri de vardır, ama MIF ile kıyaslandıklarında genelde daha düşük bir duyarlılık ve özgüllük gösterirler.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tüm riketsiya enfeksiyonlarının tedavisi için seçilecek ilaç **doksisiklin**dir. Tetrasiklinler gebe kadınlarda ve küçük çocuklarda genelde kontrendike olmasına karşın en etkin antibiyotik olduğundan riketsiya hastalığı şüpheli tüm hastalar için bu antibiyotik önerilir ve uygun tedavi edilmemiş hastalık yüksek bir morbidite ve mortalite ile beraberdir. Florokinolonlar (örneğin siprofloksasin) iyi bir in vitro aktiviteye sahiptir ama birincil tedavi için bunu önermekte klinik deneyimler yetersizdir. Kloramfenikol de riketsiyalara karşı in vitro etkinliğe sahiptir, fakat enfeksiyonların tedavisi için kullanılması yüksek bir nüks insidansı ile birliktedir. Hızlı tanı ve uygun tedavinin sağlanması genellikle tatmin edici bir prognoz sağlar; maalesef anahtar klinik bulgular (örneğin döküntü) geç gelişecek ya da hiç gelişmeyecek olursa bu senaryo gerçekleşmeyebilir. Ek olarak, serolojik bulgular sıklıkla hastalığın başlangıcından 2 ya da daha fazla hafta sonrasına kadar elde edilemez ve tedavinin başlaması gecikir. Bu nedenle tanı düşünülür düşünülmez doksisiklinle ampirik tedavinin başlanması önerilir.

Kayalık Dağlar benekli ateşi için aşı yoktur. Bu yüzden kene yerleşim alanlarından kaçınılması, koruyucu giysilerin ve böcek kaçırıcıların kullanılması ve yapışan kenelerin hızla uzaklaştırılması en iyi koruyucu önlemlerdir. Rezervuar kenelerin yok edilmesi, kenelerin beslenmeden 4 yıl kadar uzun yaşabilmeleri nedeniyle neredeyse imkansızdır.

Rickettsia akari

R. akari, **riketsiya çiçeğ**ine yol açan ajan, benekli ateş grubunda **kozmopolit** bir dağılım gösteren birkaç riketsiyadan biridir ve enfekte **akarlar**la bulaşır. Kültürle doğrulanmış hastalık Ukrayna, Hırvatistan, Kore ve Birleşik Devletler'de esas olarak New York şehri bölgesinden bildirilmiştir. New York şehrinde bir olgu kümesi, 2001'deki *Bacillus anthracis*'in bırakılmasını takiben şehir sakinlerinden alınan eskar biyopsilerinin *R. akari* içerdiği ve *B. anthracis* içermediği gösterildiği zaman belgelenmiştir (Klinik olgu 44–2). Bu deneyime göre endemik alanlarda riketsiya çiçeğinin tanısı muhtemelen atlanmaktadır.

Klinik Olgu 44–2. New York Şehrinde Riketsiya Çiçeği

Koss ve ark. (Arch Dermatol 139:1545–1552, 2003) 2001 sonbaharındaki şarbon biyoterörizm saldırısı sonrası 20 aylık bir dönemde New York şehrinde Columbia Presbyterian Medical Center'da tanıları konmuş riketsiya çiçekli 18 hasta tanımladılar. Hastaların hastaneye geliş nedeni nekrotik bir eskarlarının olması ve deri şarbonu olduklarının düşünülmesiydi. Hastalarda aynı zamanda ateş, baş ağrısı ve papüloveziküler bir döküntü vardı. Çoğu hasta kas ağrısı, boğaz ağrısı, eklem ağrıları ve gastrointestinal semptomlardan da şikayetçiydi. Eskar ve deri biyopsilerinin immünohistokimyasal boyamaları tanının deri şarbonu değil riketsiya çiçeği olduğunu doğruladı. Bu hastalar klinik görünüm karakteristik olduğu zaman bile yaygın olmayan hastalıkların tanısındaki güçlükleri göstermektedir.

R. akari enfeksiyonları kemirgen popülasyonunda fare dış parazitlerinin (örneği akarlar) ısırması ve akarlarda transovaryan bulaş yoluyla sürekliliğini sağlar. İnsanlar enfekte akarlarca ısırıldıklarında rastlantısal konak olurlar.

R. akari'nin klinik enfeksiyonu iki dönemlidir. Önce akarın konağı ısırdığı yerde bir papül gelişir. Papül ısırıktan yaklaşık 1 hafta sonra görünür ve hızla ülserleşme ve daha sonra **eskar oluşumu**na ilerler. Bu dönemde riketsiyalar sistematik olarak yayılır. Yedi ila 24 günlük (ortalama 9-14 gün) bir enkübasyon döneminden sonra hastalığın ikinci dönemi ani bir şekilde, yüksek **ateş**, şiddetli baş ağrısı, titreme, terleme, kas ağrıları ve fotofobi ile başlar. Jeneralize bir papüloveziküler **döküntü** 2–3 gün içinde gelişir. Daha sonra veziküllerin oluşması ve kabuklanması ile döküntü çiçek benzeri bir gelişim gösterir. Döküntünün varlığı bu hastalığı şarbondan ayırt ettirir ve yüksek ateşli, eskarlı bir hastada riketsiya çiçeği klinik tanısını düşündürmelidir. Yaygın döküntünün görülmesine karşılık riketsiya çiçeği genellikle hafif ve komplikasyonsuz seyreder ve tedavisiz 2–3 hafta içinde tam şifa görülür. Doksisiklin ile özgül tedavi süreci hızlandırır.

Rickettsia prowazekii (Kutu 44–3)

Epidemiyoloji

Riketsiyaların tifüs grubunun iki üyesinden biri olan *R. prowazekii* **epidemik** ya da **bit kaynaklı tifüs**ün etiyolojik ajanıdır. İnsanlar bu hastalığın asıl rezervuarıdır ve vektör **insan vücut biti**, *Pediculus humanus*'tur. Epidemik tifüs vücut bitinin yayılmasını sağlayan kalabalık, yetersiz sanitasyon koşullarında –savaşlar, kıtlık ve doğal afetler sırasında ortaya çıkan koşullar- yaşayan insanlar arasında görülür. Bitler 2–3 hafta içinde kendi enfeksiyonları nedeniyle ölürler ve *R. prowazekii*'nin transovaryan geçişi önlenmiş olur. Bu hastalık Orta ve Güney Amerika, Afrika ve daha az yaygın olarak Birleşik Devletler'de vardır.

Kutu 44–3. Özet: *Rickettsia prowazekii*

Biyoloji, Virülans ve Hastalık

Küçük, hücre içi bakteriler

Gram boyasıyla zayıf boyanır, en iyi Giemsa ve Gimenez boyalarıyla

Endotel hücrelerinin sitoplâzmasında çoğalarak vaskülite yol açarlar

Hücre içi çoğalma bakterileri immün saldırıdan korur

Epidemik tifüs (bit kaynaklı tifüs) yüksek ateş, baş ağrısı ve kas ağrıları ile karakterizedir

Nükseden tifüs (Brill-Zinsser hastalığı) hastalığın daha hafif bir formudur

Epidemiyoloji

İnsanlar bit vektörün kişiden kişiye bulaşmasıyla esas rezervuardır

Sporadik hastalığın sincap pireleriyle sincaplardan insanlara yayıldığına inanılır

Başlangıç enfeksiyondan yıllar sonra nükseden hastalık gelişebilir

En büyük risk altındaki kişiler kalabalık, yetersiz sanitasyon koşullarında yaşayanlardır

Hastalık dünyada yaygındır, enfeksiyonların çoğu Orta ve Güney Amerika ile Afrika'dadır

Sporadik hastalık Birleşik Devletler'in doğusunda görülür

Tanı

MIF testi tercih edilen testtir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Doksisiklin tercih edilen ilaçtır

Yaşam koşullarında iyileşme sağlanması ve insektisid kullanımı ile bit popülasyonunun azaltılması yoluyla kontrol edilir

Yüksek riskli toplumlar için inaktive aşısı vardır

Halk Sağlığı departmanlarına bildirimi yapılan bir hastalık olmadığı için Birleşik Devletler'de hastalığın insidansı bilinmemektedir. Birleşik Devletler'de sporadik hastalık esas olarak doğu eyaletlerinin kırsal kesimleriyle sınırlıdır. Bu bölgede **uçan sincaplar** ve aynı zamanda sincabın pire ve bitleri, *R. prowazekii* ile enfektedir. Sincap biti insanlardan beslenmez, fakat pireler daha az müşkülpesenttir ve sincaplardan insanlara *Rickettsia* bulaşmasından sorumlu olabilirler. Epidemiyolojik ve serolojik deliller bu hipotezi desteklemektedir, ama bu tür bir bulaş belgelenmemiştir.

İnsanlarda *R. prowazekii* ile ilk enfeksiyondan yıllar sonra nükseden hastalık (**Brill-Zinsser hastalığı**) olabilir. Birleşik Devletler'de bu tür kişiler esas olarak ikinci dünya savaşı sırasında epidemik tifüsle karşılaşmış Doğu Avrupalı göçmenlerdir.

Klinik Hastalıklar

Afrika'da bir epidemik tifüs çalışmasında klinik hastalığın karşılaşmadan ortalama 8 gün sonra (aralığı 2–30 gün) geliştiği bulunmuştur. Hastaların çoğunda başlangıçta özgül olmayan semptomlar varken daha sonra 1–3 gün içinde yüksek **ateş**, şiddetli **baş ağrısı** ve **kas ağrıları** saptanmıştır. Diğer semptomlar arasında pnömoni, eklem ağrıları ve nörolojik tutulum (stupor, konfüzyon ve koma) yer alabilir. Hastaların %20 ila %80'inde peteşiyal veya maküler bir döküntü gelişir, fakat bu, koyu pigmentli bireylerde gizlenebilir. Tedavinin yokluğunda ölüm hızı %20-30'dur, ancak kötü genel sağlık ve beslenmesi olan ve uygun tıbbi destek tedavi almayan topluluklarda çok daha yüksek olabilir. Hastalığı komplikasyonsuz seyredenlerde vücut ısısı 2 hafta içinde normale döner, ama tam iyileşme dönemi 3 ay ya da daha fazla sürebilir. Riketsiyalar yıllarca uyku halinde kalıp daha sonra yeniden aktive olarak nükseden epidemik tifüs veya Brill-Zinsser hastalığına neden olabilirler. Semptomlar ortaya çıkarken bakteriyemi gelişir ve hasta bit için potansiyel olarak bulaştırıcıdır. Hastalığın bu şeklinin seyri genelde daha ılımlıdır ve döküntü olmadığından tanı daha güçtür.

Laboratuvar Tanı

R. prowazekii hastalığının tanısını belgelemekte tercih edilen tanı yöntemi MIF testidir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tetrasiklinler epidemik tifüsün tedavisinde yüksek derecede etkilidirler, ancak epideminin yönetimi için antibiyotik tedavisi etkin bit kontrol önlemleriyle birleştirilmelidir. Formaldehidle inaktive edilmiş bir tifüs aşısı mevcuttur ve yüksek riskli topluluklarda kullanılması önerilir.

Rickettsia typhi

Epidemiyoloji

Endemik tifüs ya da **fare tifüsü**ne *R. typhi* neden olur. Hastalık tüm dünyada, özellikle sıcak nemli alanlarda yaygındır. Birleşik Devletler'de her yıl 50–100 olgu bildirilir, olguların çoğu Körfez eyaletleri (özellikle Teksas) ve Güney Kaliforniya'dandır. Afrika, Asya, Avustralya, Avrupa ve Güney Amerika'nın ılıman ve subtropikal sahil bölgelerinde yaşayan insanlarda endemik hastalık bildirilmeye devam etmektedir. **Kemirgenler** esas rezervuar ve **sıçan piresi** (*Xenopysilla cheopis*) asıl vektördür. Ancak kediler, keseli sıçanlar, rakunlar ve kokarcalarda yerleşen **kedi piresi** (*Ctenocephalides felis*) Birleşik Devletler'de hastalık için önemli bir vektör olarak kabul edilir. Olguların çoğu sıcak aylarda görülür.

Klinik Hastalık

R. typhi hastalığının enkübasyon dönemi 7 ila 14 gündür. Semptomlar en yaygın, ateş, şiddetli baş ağrısı, titremeler, kas

ağrıları ve bulantı ile ani bir şekilde görünür. Enfekte hastaların yaklaşık yarısında, en yaygın olarak hastalığın geç döneminde bir döküntü gelişir. Tipik olarak göğüs ve karna sınırlıdır. Hastalığın seyri genellikle komplikasyonsuz olup tedavi almamış hastalarda bile 3 haftadan daha kısa sürede sonlanır.

Laboratuvar Tanı

Fare tifüsünün tanısını doğrulamak için *R. typhi*'ye özgü indirekt floresan assay (IFA) testi kullanılır. Anlamlı titreler genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 1–2 hafta içinde saptanabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tetrasiklinler fare tifüsünün tedavisinde etkilidirler ve hastalar bu ilaçlara hızla yanıt verirler. Endemik tifüsü kontrol etmek ya da önlemek, rezervuar ve vektör yaygın olduğundan güçtür. Bu tür bir girişim fare rezervuarlarını kontrol etmeye yönelik olmalıdır. Etkili bir aşısı yoktur.

Orientia tsutsugamushi

Daha önceden *Rickettsia* ile birlikte sınıflandırılan *O. tsutsugamushi* insanlara **akarlar**dan (Chigoe piresi, kızıl akar) bulaşan bir hastalık olan **çalılık tifüsü**nün etiyolojik ajanıdır. Rezervuar bakterilerin transovaryan yolla bulaştığı akar popülasyonudur. Enfeksiyon, akar enfeksiyonları için bir rezervuar olarak hizmet edebilen **kemirgen** popülasyonunda da vardır. Akarlar yaşam sürelerince yalnızca bir kez beslendiklerinden kemirgenlerin insan hastalığı için önemli bir rezervuar olmadıklarına inanılır. Çalılık tifüsü doğu Asya, Avustralya, Japonya ve diğer batı Pasifik adalarında yaşayan insanlarda görülür. Birleşik Devletler'e de taşınarak olarak girebilir.

O. tsutsugamushi hastalığı 6–18 günlük enkübasyon dönemi (ortalama 10–12 gün) sonrası şiddetli **baş ağrısı, ateş** ve **kas ağrıları** ile ani bir şekilde ortaya çıkar. Hastaların yarısından azında gövdede maküler-papüller bir döküntü gelişir ve merkezden çevreye doğru ekstremitelere yayılır. Jeneralize lenfadenopati, splenomegali, santral sinir sistemi komplikasyonları ve kalp yetmezliği olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda ateş 2–3 hafta sonra kaybolurken **doksisiklin**le uygun tedavi gören hastalarda ateş hızlı bir şekilde yanıt verir. Aşısı yoktur, bu yüzden hastalıktan korunma akarlarla temastan kaçınma ile sağlanır (yani koruyucu giysiler giyme, böcek kaçırıcıların kullanılması).

Olgu Çalışması ve Sorular

Kuzey Carolina'da yaşayan 24 yaşında bir erkek ateş, eklem ağrıları, kas ağrıları ve kırgınlık nedeniyle yerel acil bölümüne geldi. Başvurudan önceki 4 güne kadar iyi iken o gün 40°C'yi aşan ateşi, titremeleri, şiddetli baş ağrısı ve kas ağrıları gelişmiş. Fizik muayenede ateşi 39.7°C, nabzı 110/dk, solunum hızı 28/dk, kan basıncı 100/60 mm Hg ve ekstremitelerinde el ve ayak tabanları da dahil bir döküntüsüyle ciddi bir hasta olarak değerlendirildi. Hasta semptomlarının başlamasından 10 gün önce çok sayıda kene ısırığı olduğunu hatırladı. Tanıda Kayalık Dağlar benekli ateşi düşünüldü ve *Rickettsia* türleri için serolojik testler bu tanıyı doğruladı.

1. Bu enfeksiyonun tedavisi için hangi antibiyotikler kullanılabilir? Hangi antibiyotikler kullanılmamalıdır?
2. Hangi riketsiyalar aşağıdaki vektörlerle birliktedir? keneler, bit, akarlar, pireler
3. Riketsiya enfeksiyonlarının tanısı için Gram boyasının kullanılması neden uygun değildir?

Kaynakça

Archibald L, Sexton D: Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis 20:1122-1125, 1995.

Dumler JS, Walker D: Rocky Mountain spotted fever-changing ecology and persisting virulence. N Engl J Med 353:551-553, 2005.

Koss T, et al: Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001. Arch Dermatol 139:1545-1552, 2003.

Paddock C, et al: Isolation of Rickettsia akari from eschars of patients with rickettsialpox. Am J Trop Med Hyg 75:732-738, 2006.

Parola P, Paddock C, Raoult D: Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. Clin Microbiol Rev 18:719-756, 2005.

Raoult D, Dumler JS: Rickettsia and Orientia. In Borriello SP, Murray P, Funke G (eds): Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th ed. London Holder-Arnold 2005, pp 2026-2047.

Richards A: Rickettsial vaccines: The old and the new. Expert Rev Vaccines 3:541-555, 2004.

Rolain J, et al: In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother 42:1537-1541, 1998.

Spach D, et al: Tick-borne diseases in the United States. N Engl J Med 329:936-947, 1993.

Walker D, Bouyer D: Rickettsia and Orientia. In Murray P, Baron E, Jorgensen J, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, pp 1036-1045.

45

Ehrlicha, Anaplasma ve Coxiella

Çeviren: Orhan Bedir

Anaplasmataceae ailesinde kenelerle bulaşan tüm bakteriler iki cins içinde sınıflandırılır: *Ehrlichia* ve *Anaplasma* (kutu 45-1). Bu mikroorganizmalar, memeli **hematopoetik hücrelerin, sitoplazmik vakuollerinde hayatlarını sürdüren, zorunlu hücre içi** bakterilerdir. Önceden *Rickettsia* ve *Ehrlichia* ile yakın ilişkili olduğu düşünülen *Coxiella* hücre içi bir patojendir. *Coxiella* yeni sınıflandırmalarda Rickettsiaceae veya Anaplasmataceae ailelerinin bir üyesi olarak yer almamasına rağmen bu bölümde tartışılacaktır.

Ehrlichia ve *Anaplasma* (Kutu 45-2)

Fizyoloji ve Yapı

Ehrlichia ve *Anaplasma* ailesi granülosit, monosit, eritrosit ve trombositleri enfekte eden hücre içi bakterilerden oluşur. *Rickettsia* ve *Orientia*'ların aksine, *Ehrlichia* ve *Anaplasma* konak hücre içine girdikten sonra fagositik vakuoller içinde kalır. Bu mikroorganizmalar fagositik vakuollerin yüzeyindeki uygun reseptörlerin ekspresyonu kesintiye uğrattıklarından, fagozomun lizozomlarla birleşmeleri engellenir. Böylece bakteriler, hidrolitik lizozomal enzimlerle karşılaşmaksızın fagozomlar içine ikiye bölünerek çoğalabilirler. Bakterilerin iki morfolojik formu mevcuttur. Küçük (0,2-0,4 µm) **elementer cisimler** ve büyük (0,8-1,5 µm) **retiküler cisimler**. Hücrelerin enfekte olmasından birkaç gün sonra elementer cisimlerin replike olarak oluşturdukları membranla çevrili hücre topluluğuna **morula** denir (şekil 45-1). İlerleyen enfeksiyon enfekte hücrelerin parçalanmasına, bakterilerin serbest kalmasına ve yeni hücrelerin enfekte olmalarına neden olur. **Giemsa veya Wright** boyalarıyla boyandığında morulanın saptanması hızlı ve özgül bir testtir. Bununla birlikte göreceli olarak az sayıda enfekte hücre görülebilir, bu yüzden negatif test hastalığı dışlamaz. Bu bakterilerin genomunun incelenmesi ile hem peptidoglikan hücre duvar sentezi hem de glikolitik yol için gerekli olan genlerde eksiklik olduğu gösterilmiştir.

Ehrlichia ve *Anaplasma* hücre duvar yapıları gram negatif bakterilere benzer, bununla birlikte bakteri duvarı yapı elementlerinden lipopolisakkarit (LPS) veya peptidoglikan sentezi için gerekli olan genlerde eksiklik vardır. Bunun yanında glikolitik yolun genlerinin birçoğu da yoktur. *Ehrlichia* ve *Anaplasma* türlerine ait birkaç protein yapısındaki antijen hem kendi türleri arasında hem de diğer bakteri türleri arasında ortaktır. Bu nedenle serolojik incelemelerde sıklıkla çapraz antikor reaktifliği gözlenir.

Patogenez ve Bağışık Yanıt

Organizmaların hücre içi yerleşimi onları konağın antikor cevabından korur. Bununla birlikte proinflamatuar sitokin üretiminin bakteriler tarafından uyarılması makrofajların harekete geçirilmesinde önemli bir rol oynar. Makrofajlar ya doğrudan enfekte hücrelerin ya da antikor kaplı (opsonize) bakterilerin ekstraselüler dönemi süresince rol alır.

Epidemiyoloji (Tablo 45-1)

Amerika Birleşik Devletleri'nde bu organizmalarla, insanlarda ilk enfeksiyon 1986 yılında bildirilmiştir. Yeni adı **insan monositik ehrlişyoz** olan hastalığın etkeni önceleri *Ehrlichia canis* olarak tanımlanmıştı. Ancak yeni tanımlanan bir tür *Ehrlichia chaffeensis* bu hastalık için etiyolojik etken olarak tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987-2005 yılları arasında 1500'den fazla vaka bildirilmiştir. Bu hastalığın bilinen pravelansının düşük olduğu tahmin edilmektedir. Çünkü yapılan serolojik çalışmalar benzer coğrafi dağılım gösteren *E. chaffeensis* antikorlarının en az *Rickettsia rickettsii* antikorları kadar yaygın olduğunu göstermiştir. Hastalık Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklıkla güneydoğu, orta Atlantik, orta batı, güney merkez eyaletlerinde (Arkansas, Georgia, Maryland, Missouri, Kuzey ve Güney Carolina, Oklahoma ve Teksas gibi) görülür. Bu bölgeler organizmanın bulaşından sorumlu birincil vektör olan *Amblyomma americanum* ("Lone Star" kenesi) türü kenelerin coğrafi dağılımıyla da uygunluk gösterir. Beyaz kuyruklu geyik, *E.chaffeensis* için önemli bir rezervuardır. Evcil köpekler, tilki, çakal ve kurtlar da bu keneler için konak vazifesi görebilir.

Kutu 45–1. *Ehrlichia, Anaplasma* ve *Coxiella*

Organizma	Tarihi Köken
Ehrlichia	Adını Alman mikrobiyolog Paul *Ehrlich*'den almıştır.
E. chaffeensis	İlk kez Fort *Chaffee*, Ark. daki yedek Amerikan askerlerinden izole edilmiştir.
E. ewingii	Adını Amerikalı mikrobiyolog William *Ewing*'den almıştır.
Anaplasma	an, "olmaksızın"; plazma, bir şey "şeklinde" (sitoplazma içi inklüzyonlara atfen, şekilsiz bir şey)
A. phagocytophilum	*phago*, "yemek"; *kytos* "damar" veya "çevirme"; *philein* "sevmek" (fagositlerde bulundu)
Coxiella burnetii	Adını Montana'da kenelerden ve Avustralya'da hastalardan bakteriyi izole eden, Harold *Cox* ve F.M. *Burnet*'ten almıştır

Kutu 45–2. *Ehrlichia* ve *Anaplasma*'nın Özeti

Biyoloji, Virulans ve Hastalık

Gram boya ile zayıf; Giemsa veya Gimenez boyaları en iyi ile boyanan; küçük, hücre içi bakterilerdir.
Enfekte hücrelerin fagozomlarında replike olurlar.
Hücre içi çoğalma bakteriyi immün cevaptan korur.
Monosit veya granülositlerin oluşturduğu fagozomların, lizozomlarla birleşmesini engeller.
İnflamatuvar cevabı başlatmak, patolojiye (doku ve organlarda oluşturduğu yapısal değişikliklere) katkıda bulunur.
İnsan monositik erlişyozis ve insan anaplasmozis (önceki adı *insan granülositik erlişyozis*) etken olduğu hastalıklardır.

Epidemiyoloji

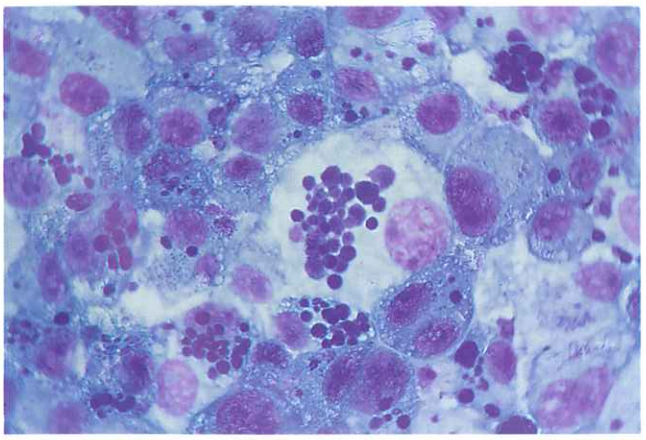
Ehrlichia türleri rezervuarlara ihtiyaç duyar. Beyaz kuyruklu geyik, beyaz ayaklı fare, çizgili sincap, tarla faresi ve köpekler önemli rezervuarlarıdır.
Kene önemli bir vektördür ancak transovarian (keneden yumurtalara) bulaş yoktur.
Hastalık Amerika Birleşik Devletlerinde güneybatı, orta-atlantik, orta batı ve güney-merkez eyaletlerinde yaygındır.
İnsanlar için en büyük risk, endemik alanlarda kenelerle temas etmektir.
Hastalık nisandan ekim sonuna kadar olan dönemde en sık görülür.

Tanı

Mikroskobik incelemenin değeri sınırlıdır
Seroloji ve DNA prob testleri tercih edilen yöntemlerdir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seçilecek ilaç doksisiklindir; alternatif tedavide rifampin kullanılabilir.
Korunma tedbirleri, kene ile enfeste alanlardan kaçınma, koruyucu elbiseler kullanma, böcek kovucular ve yapışmış kenenin derhal çıkarılmasıdır.
Aşısı bulunmamaktadır.



Şekil 45–1. *Ehrlichia canis*'e ait çok sayıda morulanın DH82 doku kültüründeki görünümü. (*Kohen J, Powderly VG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'den alınmıştır.)*

Granülositik erlişyozis etkeni olan iki bakteri *Ehrlichia ewingii* ve *Anaplasma phagocytophilum*'dur. Aynı vektörü (*Amblyomma americanum*) paylaştıklarından *E.ewingii* ve *E. chaffeensis* benzer coğrafi dağılımı gösterirler. *E. chaffeensis*'e karşı oluşan antikorlar ile bu organizmalara karşı gelişen serolojik cevap çapraz reaksiyon verir bu yüzden, insanlarda bu etkenlerle gelişen enfeksiyonların sıklığı bilinmemektedir. *A. phagocytophilum*'un neden olduğu hastalık öncelikle kuzey ve merkez orta batı eyaletleri ve kuzeydoğu ve merkez Atlantik eyaletlerinde görülür. Rezervuarları küçük memeliler (çizgili sincap, tarla faresi, beyaz ayaklı fare gibi), vektörleri ise *Ixodes* keneleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, *Ehrlichia* ve *Anaplasma*'dan kaynaklanan hastalıkların %90'dan fazlası, nisan ortası ile ekim sonu arasında ortaya çıkar.

Rickettsia ve *Oriente*'nin aksine kenelerde *Ehrlichia* ve *Anaplasma* bakterilerinin transovarial geçişi gerçekleşmez. Bu yüzden bakteriler, doğada sürekliliklerini vertebralı rezervuar konaklarında muhafaza etmek zorundadırlar. Keneler olgunlaşmamış evrelerinde (larva, nimf) enfekte konaklardan kan emerek enfektif hale gelir. Sonraki beslenmeleri süresince bakterileri insan gibi diğer memeli konaklara bulaştırırlar. Burada insanlar rastlantısal ve son konaktır.

Klinik Hastalıklar

İnsan Monositik Ehrlişyozis

İnsan monositik ehrlişyozisin etkeni *E. chaffeensis*'tir. Enfeksiyon kan monositleri ile kan ve doku mononükleer fogositlerinde izlenir. Kene ısırmasından yaklaşık 1 ile 3 hafta sonra, hastalarda grip benzeri, yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik kas ağrısı ve ilerleyen dönemde hastaların %30-40'ında döküntüler gelişir (çocuklarda yetişkinlerden daha yaygındır). Hastaların çoğunda hafiften ciddiye değişebilen lökopeni, trombositopeni ve serum transaminaz seviyelerinde yükseklik görülür. Mortalite düşük (%2-3) olmasına rağmen enfekte hastaların yarıdan fazlası

Tablo 45–1. *Ehrlichia* ve *Anaplasma*'nın Epidemiyolojisi

	E. chaffeensis	*E. ewingii*	*A. Phagocytophilum*
Coğrafik dağılım	Kuzey Amerika	Kuzey Amerika	Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa, Asya
Rezervuar konak	Geyik, köpek ve diğer köpekgiller	Köpek	Küçük fare, geyik, koyun
Vektör (kene)	*Amblyomma americanum*	*Amblyomma americanum*	*İxodes* türleri
Klinik bulgu gelişen konaklar	İnsan, köpek	Köpek, insan	Geviş getiren hayvanlar, at, köpek, insan
Enfekte edilen konak hücre	Monosit, makrofaj	Nötrofil	Nötrofil, eozinofil, bazofil

hastanede yatmaya ve uzun bir nekahet dönemine ihtiyaç duyar. Enfeksiyonun patolojisi enfekte hücrelerin sayısı veya dokudaki mevcut mikrobiyal yükle orantılı değildir. *E. chaffeensis*'in mononükleer fagositik fonksiyonları ve inflamatuar cevabı bozduğu düşünülmektedir. Bu yüzden immün cevap hem patojeni ortadan kaldırır hem de doku hasarının çoğuna neden olur.

Köpek Granülositik Ehrlişyozis

E. ewingii köpeklerde hastalık etkenidir. İnsanlar rastlantısal konaktır. *E. ewingii* ve *E. chaffeensis* arasında serolojik çapraz reaksiyon olduğundan bu organizmalarla enfeksiyon insidansı tahmin edilenin altındadır. Klinik görünüm *E. chaffeensis*'deki ateş, baş ağrısı ve kas ağrısı ile benzerdir. Lökopeni trombositopeni ve serum transaminaz yüksekliği burada da görülür.

İnsan Anaplasmozisi (Klinik Olgu 45-1)

Önceden *insan granülositik erlişyozis* olarak bilinen, insan anaplazmozis'in etkeni *A. phagocytophilum*'dur. Öncelikli **granülositler** (nötrofil, eozinofil, bazofil) enfekte edilir. Hastalık temastan 5 ile 11 gün sonra grip benzeri yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ve hastaların %10'undan azında cilt döküntüleriyle ortaya çıkar. Hastaların çoğunda lökopeni, trombositopeni ve serum transaminaz yüksekliği gözlenir. Hastaların yarıdan fazlası hastanede yatarak tedavi ihtiyacı duyar ve ciddi komplikasyonlar yaygın olarak görülür. Hastalığın şiddetli seyrine rağmen, ölüm oranı %1'in altındadır. Bu hastalığın patolojisi *E. chaffeensis* enfeksiyonlarında olduğu gibi makrofajların aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar.

Klinik Olgu 45–1. Klinik İnsan Anaplasmozisi

Heller ve ark. (N Engl J Med 352:1358-1364, 2005) hastanelerinde ateş, halsizlik bacak ağrısı olan 73 yaşında bir erkek hasta tanımlamışlardı. Hastaneye başvurusundan 6 gün önce güney Carolina'ya seyahat etmişti. 3 gün sonra şiddetli bacak ağrısı, yüksek ateş ve yaygın bir halsizlik gelişmiştir. Hastaneye kabulünde ateş, taşikardi ve hipertansiyonu vardı. Karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanmamış ve cilt döküntüleri belirtilmemişti. Bakteri, mantar ve virüs kültürleri negatifti. Periferik kan yaymasında, az sayıda granülosit içinde morulayı destekleyen, intrastoplazmik cisimler görülmüştü. Hastanede ikinci ve üçüncü günde alınan kan örneklerinde, anaplasmozis tanısını doğrulayan PCR analizi *A. phagocytophilum* için pozitif bulunmuş; hastanın kaslarında zayıflık ve ağrı devam etmesine rağmen 14 gün doksisiklin verilerek başarılı şekilde tedavi edilmişti. Nekahet evresi boyunca toplanan serum örneklerinde *Anaplasma* pozitif olarak bulunmuştu. Dikkate değer olan, erken dönem kene formları olan larva ve nimflerin insan hastalığı ile çok yaygın bağlantılı olduğu gözlemleri ve hastanın Güney Carolina'ya yaptığı seyahat esnasında kene ısırığı hatırlamamasıdır.

Laboratuvar Tanı

Enfeksiyonun tanısı için mikroskopik incelemenin değeri sınırlıdır. *Ehrlichia* ve *Anaplasma* Gram boya ile zayıf boyanır. Giemsa boyası periferik kandan hazırlanarak yapılmalıdır. Çünkü hücre içi organizmaların (**morula**) saptanması tanı koydurucudur. Bununla birlikte morula; monositik erlişyozisli hastaların %10'dan azında, granülositik erlişyozisli hastaların ise %20-80'inde saptanır. *Ehrlichia* türleri in vitro hücre kültürlerinde çoğaltılabilmelerine rağmen, bu işlemler laboratuvarların birçoğunda yapılamamaktadır. Ehrlişyozis hastalığının klinik tanısını doğrulamak için kullanılan en yaygın yöntem deoksiribonükleik asit (DNA) amplifikasyon testleri ve serolojidir. Bazı referans laboratuvarda tür spesifik DNA amplifikasyon testleri kullanılır. Bu testler akut hastalığın tanısı için duyarlı ve özgül bir test sunabilir. Hastalığın klinik görünümünün başlamasından 3 ile 6 hafta sonra tipik antikor artışı görülür, bu yüzden DNA amplifikasyon yöntemleri doğrulama testleri olarak kullanılır. *E. chaffeensis* ve *E. ewingii* birbirleriyle benzer genomik yapıya sahip olduklarından serolojik testler ile ayrımı yapılamayabilir. Serolojik testlerin özgüllüğü; Kayalık Dağlar benekli ateşi, Q ateşi, Lyme Hastalığı, bruselloz ve Epstein-Barr virus enfeksiyonu etkeni mikroorganizmalarla çapraz reaksiyon gösterdiğinden düşüktür.

Tedavi, Kontrol ve Korunma

Ehrlişyozis şüpheli hastalar **doksisiklin** ile tedavi edilmelidir. Hastalığın laboratuvar tarafından doğrulanmasını beklemek için tedavi geciktirilmemelidir. Doksisiklini tolere edemeyen hastalarda, rifampin kullanılabilir. Doksisiklin ve rifampinin her ikisi de in vitro bakterisidal ilaçlardır. Florokinolonlar in vitro bakteriyostatiktir ve bazı *Ehrlichia* türlerinde direnç saptanmıştır.

Bu yüzden bu ilaçların kullanılması kontrendikedir. Penisilinler, sefalosporinler, kloramfenikol, aminoglikozitler ve makrolidler etkisizdir. Enfeksiyondan korunmak için kenelerle enfeste alanlardan kaçınmak, koruyucu giysiler giymek ve böcek kovucular kullanmak gibi tedbirler alınabilir. Vücuda yapışmış kene derhal çıkarılmalıdır. Halen mevcut aşısı bulunmamaktadır.

Coxiella burnetii (Kutu 45-3)

Coxiella burnetii Gram bayama ile zayıf boyanan gram negatif bakteri olması, ökaryot hücrelerde **hücre içi** çoğalması ve artropodlar (**kene** gibi) ile ilişkili olması nedeni ile *Rickettsia* olarak sınıflanmıştır. Ancak yeni yapılan tanımlamalarda, *Coxiella burnetii*'i *Rickettsia*'lar ile ilişkili olmamasına rağmen *Legionella* ile daha yakın ilişkili olduğu bulunmuştur. *C. burnetii* **Q (query) ateşi** etkenidir.

Kutu 45–3. Özet *Coxiella*

Biyoloji, Virulans, Hastalık

Küçük, Gram boyama ile zayıf boyanan hücre içi bakteri; en iyi Giemsa veya Gimenez boyaları ile boyanır.
Enfekte hücrelerde fagolizozom içinde replike olur.
Faz I (enfeksiyöz) ve faz II lipopolisakkarit antijenler arası değişim yapma yeteneğindedir.
Hücre içi çoğalma bakteriyi bağışıklık sisteminin etkilerinden (ortadan kaldırması) korur.
Fagazom ve lizozomun birleşmesi ile oluşan asidik ortamda çoğalabilme.
Faz I formları bakteriyel yüzey proteinleri ile antikor etkileşimlerinden korunmuştur.
Hücre dışı şekiller son derece dayanıklıdır, doğada uzun süreler canlılığını korur.
Çoğu enfeksiyon asemptomatiktir. Akut şekillerin çoğu grip benzeri sendroma neden olur; akut enfeksiyonların %5'ten az kısmı önemli belirtiler (pnömoni, hepatit, perikardit, ateş) gösterir.
Kronik hastalıklar endokardit, hepatit, pulmoner hastalıklar ve hamilelerdeki enfeksiyonlardır.

Epidemiyoloji

Memelileri, kuşları ve keneleri de içeren pek çok rezervuarı vardır.
İnsan enfeksiyonlarının çoğu enfekte sığır, koyun, keçi, köpek ve kedi ile temas ile ilişkilidir.
Pek çok enfeksiyon solunum yolu ile edinilir, kontamine süt ile yapılan mandıra ürünleri tüketimi ile de hastalık geçişi olasıdır. İnsan hastalıklarında keneler önemli bir vektör değildir.
Tüm dünyada yayılım gösterir.
Mevsimsel bir insidans yoktur.

Tanı

Faz I ve faz II antijenlerine karşı antikor yanıtını saptayan testler tercih edilir

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tetrasiklinler akut enfeksiyonlar için seçilebilecek ilaçlardır; rifampin veya hidroksiklorokinin doksisiklin ile kombinasyonu kronik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.
Faz I antijen aşıları, *Coxiella* ile karşılaşmadan önce tek doz uygulandıklarında hayvanlar veya insanlar için koruyucudur; Amerika Birleşik Devletlerinde hayvanlar veya insanlar için aşı bulunmamaktadır.

Fizyoloji ve Yapı

C. burnetii'nin iki yapısal şekli tanımlanmıştır; dış çevre şartlarına son derece dirençli (ısı, kuruluk, kimyasal ajanlar gibi) **küçük hücre varyantları** (**SCV "small cell variants"**) ve **monosit** veya **makrofaj** konak hücrelerinde çoğalan **büyük hücre varyantları** (**LCV "large cell variants"**). Çevresel kaynaklardan *C. burnetii* ile temas gerçekleştikten sonra, SCV'ler fagosite edilir, bu hücrelerin (fagozom) içinde LCV formuna dönüşüm gerçekleşir, bunu fagozom ile lizozomun birleşmesi takip eder. Fagolizozomların içinde asidik çevre şartlarında LCV replike olur. Replikasyon döngüsünün bazı noktalarında LCV, SCV şekline dönüşür ve enfekte hücrelerden serbestleşerek ortamda aylardan yıllara kadar değişen sürede enfeksiyöz olarak kalır.

Patogenez ve Bağışık Yanıt

Coxiella enfeksiyonlarının önemli bir özelliği hücre duvarında yer alan LPS antijenlerinin ekspresyonlarında **antijenik varyasyonlar** göstermesidir. Bakterinin yüksek düzeyde bulaşıcı formları, yüzey proteinleri ile antikorların etkileşimlerini engelleyen kompleks karbonhidratların (**faz I antijen**) bulunduğu LPS'lere sahiptir. Bakterilerin kültüre edilmesinden sonra faz I antijenleri kodlayan genler delesyona uğrar ve **faz II antijenler** üretilmeye başlar. Bu antijenik değişim yüzey proteinlerinin antikorlar tarafından bağlanabilmesine yol açar. Bu antijenlere karşı oluşan antikor cevabı akut ve kronik hastalık ayrımında iyi bir göstergedir. Akut hastalık faz II antijenlerine karşı oluşan antikor yanıtı ile karakterize iken faz I ve II antijenlerine karşı oluşan yüksek titreli antikorlar kronik enfeksiyonu olan hastalarda saptanır. *C. burnetii*'in vücuttan temizlenmesi için özgül antikor yanıtı ve T hücre bağımlı bağışık yanıtın her ikisi de gereklidir. Bu nedenle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar persiste enfeksiyonlara daha yatkındır.

Epidemiyoloji (Tablo 45-1'e bakınız)

C. burnetii zorlu çevre koşullarına karşı son derece dayanıklıdır. **Toprak ve sütte aylarca hatta yıllarca canlı kalabilirler**. *C. burnetii*'nin konak çeşitliliği çok fazladır; enfeksiyon memelilerde, kuşlarda ve değişik tür kenelerde bulunmuştur. Koyun, sığır ve keçi gibi çiftlik hayvanları ve yeni enfekte olmuş kediler, köpekler ve tavşanlar insan hastalıkları için birincil rezervuarı oluşturmaktadır. Keneler hayvanlar için önemli bir vektör iken insanlar için değildir. Bakteri çiftlik havanlarının plesantalarında yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler. Doğum sonrası toprak üstünde kalan kurumuş plesenta artıkları, dışkı, idrar ve kene dışkısı ile kontamine toprak; bakterinin hava yolu ile

alınarak oluşacak enfeksiyonların gelişimi açından önemli bir odak oluşturur. İnsan enfeksiyonları **kontamine çevresel kaynaklardan** gelen partiküllerin solunması veya daha düşük oranda kontamine **pastörize edilmemiş süt** ve diğer mandıra ürünlerinin tüketilmesi ile meydana gelir.

Q ateşi tüm dünyada yaygın olarak görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde görece olarak yıllık az sayıda vaka bildirilmesine karşın (2000'de 21 vakadan, 2006'da 169 vakaya) bu sonuç hastalığın beklenen güncel prevalansından daha azdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde çiftlik hayvanlarında enfeksiyon sıktır fakat semptomatik hastalık nadir gözlenir. İnsan vakaları özellikle çiftçilerde, veterinerlerde ve yemek üreticilerinde sıktır ve deneysel çalışmalar *C. burnetii*'nin bulaştırıcı dozunun çok düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle insan enfeksiyonları asemptomatik ya da hafif seyirlidir. Bu bulgular serolojik çalışmalar ile desteklenmiştir. Saptanabilir antikor yanıtı bulunan hastaların yarısından fazlasında hastalık hikayesinin bulunmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte sıklıkla hastalarda bu enfeksiyon düşünülmediğinden, *C. burnetii* testi istenmez ve enfeksiyon tanısız kalabilir.

Klinik Hastalık (Klinik Olgu 45-2)

C. burnetii ile karşılaşan insanların çoğu hastalığı **asemptomatik enfeksiyon** şeklinde geçirir. Semptomatik enfeksiyonların pek çoğu orta-hafif şidette **grip benzeri** semptomlar ile geçirilir. Akut enfeksiyon olgularının %5'ten azı **Pnömoni**, **hepatit** veya izole **ateş** gibi ciddi belirtiler nedeni ile hastaneye yatırılır. Histolojik olarak iç organlarda yaygın granülomlar görülür. Kronik Q ateşi hastalığın edinilmesinden aylar ya da yıllar sonra gelişebilir ve genellikle bu durum valvuler kalp hastalığı ya da bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler gibi altta yatan bir sebebi olan hastalarda görülür. Özgün belirti ve bulguların olmaması nedeni ile zor tanımlanabilen **subakut endokardit** en sık görülen klinik görünümdür. Tüm bunlara karşın kronik Q ateşi tedavi edilmeyen hastalarda ölüm sıklığının %65'lere ulaştığı ciddi bir hastalıktır.

Klinik Olgu 45–2. *Coxiella burnetii* Endokarditi

Karakousis ve ark. tarafından (J Clin Microbiol 44:2283-2287, 2006) Batı Virginya'da 31 yaşında bir erkek hastada *C. burnetii*'nin neden olduğu bir kronik endokardit vakası tanımlanmıştır. Hastada, hastaneye kabul sırasında, 11 aydır süren ateş, gece terlemesi, paroksimal öksürük, iştahsızlık ve kilo kaybı mevcuttur. Hasta bronşit için başarısızlıkla sonlanan pek çok değişik antibiyotik tedavisi almıştır. Hastanın yenidoğan sonrası şant değişiminin yapıldığı ciddi doğumsal kalp rahatsızlığı mevcuttur. Kişi bir çiftlikte yaşamakta ve ineklerinin doğumuna katılmaktadır. Yapılan kalp muayenesinde üfürüm bulunmuş, hepatosplenomegali ya da endokardite bağlı periferik bulgular bildirilmemiş, fakat karaciğer enzimleri hafif yüksek bulunmuştur. Tüm bakteriyel ve fungal kan kültürleri negatif olmasına rağmen serolojik olarak *Coxiella* faz I ve faz II antikorları yüksek bulunmuştur. Hastaya doksisiklin ve rifampin tedavisi başlanmış ve bu tedaviye hemen cevap alınmıştır. Tedavinin uzun süre sürdürülmesi önerildiyse de hasta bu tedaviye uymamış ve her defasında antibiyotiktiklerden bir veya ikisinin kesimini takiben hastada semptomlar tekrar başlamıştır. Renal toksisite nedeni ile kişi hidroksiklorokin alımını da red etmiştir. Bu hasta altta yatan kalp hastalığı ve enfeksiyonun tedavisindeki zorluklar nedeni ile riskli kategoride sınıflandırılmıştır.

Laboratuvar Tanısı

Günümüzde Q ateşi tanısı kültür (sıklıkla yapılmaz), seroloji ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile konulabilir. **Seroloji** en yaygın kullanılan tanı testidir. Daha önce de belirtildiği gibi *C. burnetii* faz I ve faz II antijenlerinin gelişimi ile karakterize faz değişikliklerine uğrar. Faz I antijenleri zayıf antijenlerdir. Antikor oluşumunu ölçmek için değişik yöntemler kullanılmaktadır; mikroaglütinasyon testleri, indirekt immunflorasan antikor (IFA) testi ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Bu testlerden IFA en iyi seçim olmasına karşın bir çok laboratuvarda yüksek duyarlılık sunması nedeniyle ELISA testi kullanılmaktadır. *Bartonella* (benzer hastalığa neden olur) ile serolojik testlerde çapraz reaksiyon oluşabilir. Bu yüzden serolojik testler her iki organizmayı saptayabilecek şekilde istenmelidir. Akut Q ateşinde immunglobulin (Ig)M ve IgG antikorları öncelikle **faz II antijenlerine** karşı gelişir. Kronik Q ateşi **faz I ve faz II antijenlerine** karşı oluşan antikorların gösterilmesi ve tipik olarak faz I antijenlerinin titrelerinin yüksekliği ile doğrulanır. PCR gibi nükleik asit amplifikasyon teknikleri referans laboratuvarlar tarafından geliştirilmiştir ve genel olarak rutin laboratuvarlar tarafından pek kullanılmazlar. Ilaveten bu testlerin dokudaki duyarlılığı yüksek iken serumdaki duyarlılığı zayıftır. PCR tabanlı testler kronik *C. burnetii* enfeksiyonlarında hastalarda yüksek düzeylerde antikor üretimi olduğu için gereksizdir.

Tedavi Korunma ve Kontrol

In vitro duyarlılık testlerin sonuçları klinik tedaviye yarar sağlamaz. Bu nedenle akut ve kronik *C. burnetii* enfeksiyonlarının tedavisinde klinik tecrübeler yol göstericidir. Güncel olarak akut enfeksiyonların tetrasiklin (**doksisiklin** gibi) ile tedavi edilmesi önerilir. Kronik enfeksiyonlar bakterisidal ilaç kombinasyonu, doksisiklin ve alkilleyici bir ajan olan hidroksiklorokin ile uzun süreli tedavi edilmelidir. Doksisiklin ile rifampin veya doksisiklin ile bir florokinolon kombinasyonu da kullanılabilir. Tedavi dönemleri en az 3 yıla kadar uzatılmalıdır. Makrolit, aminoglikozid ve beta-laktam antibiyotikler etkisizdir.

Q ateşi için inakive edilmiş tam-hücre aşıları ve kısmen saflaştırılmış antijen aşıları geliştirilmiştir. Faz I organizmalardan hazırlanan aşıların en iyi korumayı sağladığı gösterilmiştir. Hayvanlar önceden doğal olarak enfeksiyona sahip olmadıkça hayvan sürülerinin aşılanması etkilidir. Aşılama *Coxiella*'yı enfekte hayvanlarda ortadan kaldırmaz veya hastalığın

asemptomatik geçirilmesini sağlamaz. Aynı şekilde insanlarda faz I aşıları eğer aşılananlar enfekte olmamış ise koruyucudur. Enfeksiyonu daha önce geçirmiş kişilerde, bağışıklık cevabın uyarımı sonucu ortaya çıkacak yan etkiler oluşabileceğinden aşılanmaları kontrendikedir. Bu nedenle bağışıklama için (booster doz olmaksızın) tek doz aşı uygulaması önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde şu an insanlar ya da çiftlik hayvanlarının aşılanması için ticari aşı bulunmamaktadır.

Olgu Çalışması ve Sorular

46 yaşında erkek hasta doktora 2 aydır devam eden kilo kaybı (7 kg), gece terlemesi ve düşük düzey ateş yakınmaları ile başvurmuştur. Göğüs fizik muaynesinde yeni bir kalp üfürümü dinlenmiştir. Doktor hastada subakut endokardit gelişiminden şüphelenmiş ve 3 set kan kültürü almıştır. 1 hafta sonunda kan kültürleri negatif sonuçlanmıştır.

1. Bu hastada endokardit var ve etkeni eğer *Coxiella burnetii* ise tanımlamak için hangi serolojik test(ler) uygulanmalıdır?
2. Eğer tanı doğrulanırsa hasta bu etkeni nasıl almış olabilir?
3. Bu enfeksiyon nasıl tedavi edilmelidir?

Kaynakça

Cutler S, et al: Review: Q fever. J Infect 54:313-318, 2007.

Dumler JS: Laboratory diagnosis of human rickettsial and ehrlichial infections. Clin Microbiol Newsl 18:57-61, 1996.

Dumler J, et al: Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. Emerg Infect Dis 11:1828-1834, 2005.

Raoult D, et al: Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis 5:219-226, 2005.

Paddock C, Childs J: *Ehrlichia chaffeensis*: A prototypical emerging pathogen. Clin Microbiol Rev 16:37-64, 2003.

Parker N, et al: Q fever. Lancet 367:679-688, 2006.

Schutze GE: Ehrlichiosis. Pediatr Infect Dis J 25:71-72, 2006.

46

Chlamydia ve *Chlamydophila*

Çeviren: Ali Ağaçfidan

Chlamydiaceae ailesi klinik olarak önemli 2 cinsten oluşur: *Chlamydia ve Chlamydophila*. Üç türü insanlarda hastalık oluşturur. ***Chlamydia trachomatis***, ***Chlamydophila psittaci ve Chlamydophila pneumoniae*** (Kutu 46–1). Diğer türler iki cins olarak ayrılmaktadır, fakat bunlar sık karşılaşılan insan patojeni değildir ve bu bölümde ele alınmayacaklardır.

Chlamydiaceae **zorunlu hücre içi parazitidir**. 0.45 µm'lik filtrelerden geçebilecek kadar küçük olduğu için önceleri virüs olarak kabul edilmiştir. Bununla beraber, bu etken aşağıda sıralanacak olan bakterilere ait özelliklere sahiptir: (1) Gram-negatif bakterilerinkine benzer iç ve dış membranları vardır; (2) deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asidin(RNA) ikisini birden içermektedirler; (3) prokaryotik ribozomlara sahiptirler; (4) kendi proteinlerini, nükleik asitlerini ve yağlarını sentezlerler; (5) birçok antibakteriyal antibiyotiklere duyarlıdırlar.

Chlamydiaceae'nın diğer bakterilerden farklı bir üreme siklusu vardır. Metabolik olarak inaktif enfeksiyöz formları (**elementer cisimcikler** [EC_s]) ve metabolik olarak aktif enfeksiyöz olmayan formları (**retiküler cisimcikler** [RC_s]) oluşur. Bu ailedeki, üç önemli insan patojeninin ayrımında kullanılan özellikler 46–1 tablosunda özetlenmiştir.

Chlamydiaceae Ailesi

Fizyoloji ve Yapı

Elementer cisimcikler, sporlar gibi zor koşullara karşı dayanıklıdırlar. Diğer birçok bakteride bulunan sert peptidoglikan tabakadan yoksun olmalarına rağmen merkez de bulunan yoğun kor bölgesi, sitoplazmik zar ve çift katlı dış zar ile çevrilidir. Hücre duvarı ailenin bütün üyelerinde olduğu gibi lipopolisakkarit (**LPS**) içerir. LPS sadece **zayıf endotoksin aktivitesine** sahiptir. Hücre duvarında bulunan **major dış zar proteini** (**MOMP**) dış zarın önemli bir yapısal elemanıdır ve türe özgüdür. *C. trachomatis*'te bu proteini kodlayan genin değişken bölgeleri vardır ve bu değişken bölgeler sayesinde 18 serolojik varyant oluşur (serolojik varyantlar **serovar** olarak adlandırılır). *C. psittaci*'nin MOMP'de benzer değişken gen bölgeleri bulunur. Buna karşın, *C. pneumoniae*'nın MOMP'i homojendir ve bir serovar oluşturur. MOMP'den başka, **OMP 2**'de yüksek derecede korunmuş bir dış zar proteinidir ve Chlamydiaceae ailesinin bütün üyelerinde bulunur. Sistin proteini açısından zengin olan bu protein, yaygın olarak dağılmış ve elementer cisimciklerde stabiliteyi sağlayan çapraz bağlı disülfidlerin yapısını oluşturur.

Elementer cisimcikler replike olamaz fakat enfeksiyözdür. Konak hücrenin reseptörlerine bağlanabilir ve enfekte hücre tarafından (kendisinin içeriye) alınmasını sağlar. Hücre içinde, elementer cisimcikler retiküler cisimciklere dönüşür. Bunlar metabolik olarak aktif ve replike olabilen *Chlamydia* formlarıdır. Retiküler cisimciklerin yaygın olarak dağılmış çapraz bağlı proteinleri olmadığı için, osmotik açıdan zayıftır. Fakat, hücre içersinde olmalarından dolayı korunabilirler.

Chlamydiaceae elverişli konak hücreleri içersinde farklı bir üreme siklusu vasıtasıyla replike olur (Şekil 46–1). Siklus, küçük (300–400 nm) enfeksiyöz elementer cisimciklerin konak hücrelerin mikrovililerine tutunmasıyla başlar ve konak hücre içine doğru aktif penetrasyonla devam eder. Bakteriler internalize edildikten sonra, replikasyon döngüsünün devam edeceği sitoplazmik fagozomların içersinde kalırlar. Eğer elementer cisimciğin dış membranı sağlam ise hücresel lizozomlar ile EB'yi taşıyan fagozomun birleşmesi engellenir, böylece hücre içi ölüm önlenir. Eğer dış zar hasar görmüşse veya bakteriler ısı ile inaktive edilmişse veya antikorla kaplanmış ise fagolizozomal birleşmeyi takiben bakterilerin ölümü gerçekleşir. Hücreye girdikten sonra 6–8 saat içinde, elementer cisimcikler daha büyük (800–1000 nm), metabolik olarak aktif retiküler cisimciklere dönüşürler. Chlamydiaceae **enerji parazitleridir**, çünkü kendi enerji gereksinimleri için konak hücrenin adenozin trifosfatını kullanırlar. Bazı suşlar bazı spesifik amino asitleri sağlamak için de konak hücreye bağımlı olabilir. Diğer bakteriler gibi, retiküler cisimcikler binary füzyon (ikiye bölünerek) ile replike olurlar ve histolojik boyalar içersinde depolanmış retiküler cisimcikler bulunan fagozomları –bunlara **inklüzyon** adı verilir- kolaylıkla

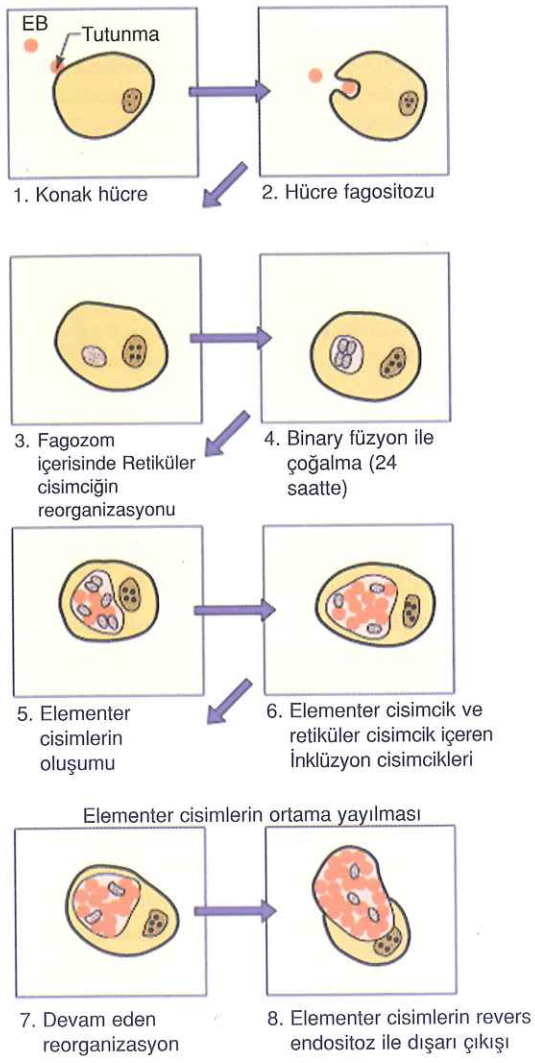
Kutu 46–1. Önemli Chlamydiaceae'lar

Etken	Tarihi Köken
Chlamydia	*chlamydis*, pelerin anlamında
C. trachomatis	*trachomatis*, trachoma veya pürtüklü (konjunktiva yüzeyinde yer alan, pürtüklü granulasyonlarla karakterizedir) Bu durum kronik inflamasyon ve körlüğe neden olur
Chlamydophila	*chlamydis*, pelerin; *phila*, pelerinsi görünüme yakın
C. pneumoniae	*pneumoniae*, pnömoni ile ilgili
C. psittaci	*psittacus*, papağan (kuşlarla ilgili hastalık)

saptar. Enfeksiyondan sonra yaklaşık olarak 18–24 saat içinde, retiküler cisimcikler daha küçük elementer cisimciklere dönüşmeye başlarlar ve 48–72 saat arasında hücre yırtılır ve enfeksiyöz bakteriler ortama salınır.

Chlamydia trachomatis (Kutu 46–2)

C. trachomatis, sınırlı bir konak aralığına sahiptir ve insanlarla sınırlı olan enfeksiyonlar oluşturur (Kutu 46–3). İnsan hastalıklarından sorumlu olan türler 2 biyovara ayrılır: **Trahom** ve **LGV (lenfogranüloma venerum)**. Biyovarlar major dış zar proteinindeki (MOMP) antijenik farklılıklar temel alınarak ayrıca **serovar**lara ayrılırlar. Spesifik serovarlar spesifik hastalıklarla ilişkilidir (Tablo 46–2).



Şekil 46–1. *C. trachomatis*'in yaşam siklusu

Tablo 46–1. İnsanda Hastalık Oluşturan Chlamydiaceae

Özellikler	*Chlamydia trachomatis*	*Chlamydophila pneumoniae*	*Chlamydophila psittaci*
Konak	Primer insan patojeni	Primer insan patojeni	Primer olarak hayvan, bazen insan enfeksiyonu
Biyovar	LGV ve trahom	TWAR	Birçok
Hastalık	LGV, oküler trahom, okülogenital hastalık, süt çocuğu (infant) pnömonisi	Bronşit, pnömoni, sinüzit, farenjit, kalp-damar hastalıkları (?)	Pnömoni (psittakoz)
Elementer cisimciğin morfolojisi	Yuvarlak, dar periplazmik aralık	Armut şeklinde ve geniş periplazmik aralık	Yuvarlak, dar periplazmik aralık
İnklüzyon cisimciğin morfolojisi	Tek, yuvarlak inklüzyon	Çoklu uniform inklüzyon	Çoklu değişken boyutta inklüzyon
Plazmid DNA	Evet	Hayır	Evet
İnklüzyonun glikojen içeriği (iyot ile boyama pozitifliği)	Evet	Hayır	Hayır
Sulfonamidlere duyarlılık	Evet	Hayır	Hayır

DNA, deoksiribonükleikasit; LGV, lenfogranüloma venerum

Kutu 46–2. Özet: *Chlamydia trachomatis*

Biyoloji, Virulans ve Hastalık

Hücre duvarında peptidoglikan tabaka içermeyen, küçük, gram-negatif çomaklar
İnsanda zorunlu hücre içi paraziti
İki farklı form: enfeksiyöz elementer cisimler ve enfeksiyöz özellik taşımayan retiküler cisimler
Chlamydia ve *Chlamydophila* cinslerinde ortak lipopolisakkarit antijeni
Major dış zar proteini türe özgüdür
İnsan hastalığı ile ilişkili iki biyovar: trahom ve lenfogranüloma venerum (LGV)
Sil taşımayan, silindirik, kübik ve transisyonel epitel hücrelerini enfekte eder
Fagozomun hücresel lizozomlar ile füzyonunu engeller
Tekrar eden enfeksiyonlar sebebi ile trahom'un patolojik etkileri
Hastalıklar-kutu 46–3 'te özetlenmiştir

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'de cinsel temas ile en yaygın olarak bulaşan bakteri
Oküler trahom öncelikle Kuzey ve Sahra altı Afrika, Ortadoğu, Güney Asya ve Kuzey Amerika'da
LGV Afrika, Asya ve Güney Amerika'da hayli yaygın

Tanı

Kültürün özgüllüğü oldukça yüksek ama duyarlılığı az
Antijen testlerinin (DFA, ELISA) duyarlılığı az
Moleküler amplifikasyon testleri en duyarlı yöntemdir ve spesifik testler günümüzde mevcuttur.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Doksisiklin veya eritromisin ile LGV tedavisi
Azitromisin veya doksisiklin ile oküler veya genital enfeksiyonların tedavisi
Eritromisin ile yeni doğan konjunktiviti veya pnömoni tedavisi
enfeksiyonların kontrolünü sağlamak amacıyla güvenli cinsel ilişki için gerekli koruyucu önlemlerin alınması ve hasta ile partnerinin acil tedavisi

DFA, Direkt fluoresan antikor, ELISA, Enzim işaretli immünosorbet deney

Patogenez ve Bağışıklık

C. trachomatis'in enfekte edebileceği hücre aralığı sınırlıdır. EB reseptörleri öncelikle konjunktiva, solunum sistemi, anorektum, fallop tüpleri, endometrium, endoserviks ve üretranın muköz zarlarında bulunan sil barındırmayan silindirik, kübik transisyonel epitel hücreleri için uygundur. LGV serovarları diğer serovarlardan daha invazivdir, çünkü mononükleer fagositler içinde replike olurlar. *Chlamydia* enfeksiyonların klinik belirtilerinin ortaya çıkışı (1) replikasyon süresince devam eden doğrudan hücre yıkımı (2) yıkılan hücrelerin uyardığı proinflamatuar sitokin cevabı nedeniyledir.

Chlamydia'lar derideki küçük sıyrık ve yırtıklar vasıtasıyla giriş yolu bulur. LGV'da lezyonlar asıl enfeksiyon bölgesine drene eden lenf düğümlerinde oluşur (Şekil 46–2). Granuloma oluşumu

Kutu 46–3 Chlamydiaceae: Klinik Özetler

Chlamydia trachomatis

Trahom: Kronik, inflamatuar özellikte, göz yüzeyinde granuloma oluşumu, korneal ülserleşme, skarlaşma, pannus oluşumu ve nihayetinde körlük görülür
Yetişkin inklüzyon konjunktiviti: Mukopürülan akıntı varlığında akut proses, dermatit, korneal infiltrat ve kronik enfeksiyonda korneal damarlaşma gözlenir
Yeni doğan konjunktiviti: Mukopürülan akıntı ile karakterize akut proses görülür
İnfant pnömonisi: İnfant, 2–3 haftalık inkübasyon döneminden sonra rinit geliştirir, daha sonra karakteristik kuru öksürük ile gözlemlenen bronşit oluşur
Ürogenital enfeksiyonlar: Karakterize mukopürülan akıntı varlığında genitoüriner sistemi tutan akut proses oluşur. Kadınlarda asemptomatik enfeksiyonlar yaygındır.
Lenfogranüloma venerum: enfeksiyon bölgesinde kendiliğinden iyileşen, ağrısız ülser gelişir. Bunu enfeksiyon bölgesine direne olan lenf nodlarının inflamasyonu ve şişmesi izler ve daha sonra sistemik semptomlar gelişir

Chlamydophila pneumoniae

Solunum sistemi enfeksiyonları: Asemptomatik, hafif veya şiddetli olabilir. Atipik pnömoni hastaneye yatırılmayı gerektirir.
Ateroskleroz: *C. pneumoniae* kan damarlarındaki enflamatuvar plaklarla ilişkilidir. Hastalıktaki etyolojik rolü tartışmalıdır.

Chlamydophila psittaci

Solunum sistemi enfeksiyonları: Enflamatuvar hücrelerin lokalize infiltrasyonu, nekroz ve hemoraji ile birlikte asemptomatik kolonizasyondan ciddi bronkopnömoniye kadar değişir.

karakteristiktir. Lezyonlar nekrotik olabilir, polimorfonükleer lökositleri kendine çekebilir, çevredeki dokulara yayılan inflamatuvar sürece neden olabilir. Bunu takiben oluşan lenf düğümü yırtılması apse oluşumuna ve sinüs oluşumuna sebep olur. *C. trachomatis*'in LGV dışı serovarları ile enfeksiyon, nötrofiller, lenfositler ve plazma hücrelerinden meydana gelen ciddi bir inflamatuvar cevabı uyarır.

Enfeksiyon uzun süreli bir bağışıklık vermez. Tersine, enfeksiyonun tekrarı karakteristik olarak sonraki doku zararına sebep olan kuvvetli bir inflamatuvar cevabı indükler. Bu cevap kronik oküler enfeksiyonlu hastalarda görme kaybı, genital enfeksiyonlu hastalarda seksüel fonksiyon bozukluğu ve skarlaşma sonucu kısırlığa sebep olur.

Tablo 46–2. *C. trachomatis* Enfeksiyonlarının Klinik Dağılımı

Serovarlar	Hastalık
A, B, Ba, C	Trahom
D-K	Ürogenital sistem hastalığı
L1, L2, L2a, L2b, L3	Lenfogranüloma venerum

Şekil 46–2. Tek taraflı vulvar lenfödem ve inguinal bubonlar ile karakterize lenfogranüloma venerum ile enfekte bir hasta. *(Cohen J, Powderly W: Infectious Diseases, 2nd ed. St. Louis, Mosby 2004'ten alınmıştır)*

Epidemiyoloji

C. trachomatis tüm dünyada yaygındır ve trahom (kronik keratokonjunktivit), okülogenital hastalık, pnömoni ve LGV'ye neden olur. Trahom kuzey ve orta Sahra Afrikası, Ortadoğu, Güney Asya ve Kuzey Amerika'da endemiktir. Dünya Sağlık Örgütü 6 milyon insanın trahom nedeniyle kör olduğunu ve 150 milyon insanın tedaviye ihtiyacı olduğunu belirlemiştir. Trahom **önlenebilir körlüğün önde gelen sebebi**dir. Enfeksiyonlar endemik bölgelerde, en önemli rezervuar olan çocuklarda baskın bir şekilde ortaya çıkar. Enfeksiyonun görülme sıklığı büyük çocuklarda ve ergenlerde düşüktür, fakat körlüğün yetişkinlerde görülme sıklığı hastalık ilerledikçe artmaya devam eder. Trahom gözden göze damlacık, eller, kontamine olmuş giysi ve enfekte olmuş çocuğun gözündeki akıntıyı enfekte olmamış çocuğun gözüne bulaştıran sinekler vasıtasıyla taşınır. Endemik alanlardaki çocukların büyük çoğunluğu *C. trachomatis*'i solunum yollarında ve gastrointestinal sistemlerinde barındırdıkları için patojen respiratuar damlacık veya fekal kontaminasyon yolu ile de bulaşabilir. Trahom yaşam koşullarının zor, sanitasyon ve kişisel hijyenin zayıf olduğu-enfeksiyonların yayılmasına katkıda bulunan bütün risk faktörleri-toplumlarda genellikle endemiktir.

C. trachomatis'in çoğu olgularında yaşları 18–30 arasında olan kişilerde **yetişkin inklüzyon konjunktiviti** ortaya çıkar ve genital enfeksiyon muhtemelen göz tutulumundan önce olmaktadır. Otoinokülasyon ve oral-genital temasın bulaşım yolları olduğuna inanılıyor. *C. trachomatis* göz enfeksiyonlarının üçüncü çeşidi **yeni doğan inklüzyon konjunktiviti**, enfekte olmuş bir doğum kanalından geçiş esnasında edinilmiş bir enfeksiyondur. Annelerinde aktif genital enfeksiyon olan bebeklerin yaklaşık %25'inde *C. trachomatis* konjunktiviti gelişir.

Yeni doğanlarda *C. trachomatis*'in etken olduğu akciğere ilişkin enfeksiyon da gelişir.Doğumda patojene maruz kalmış bebeklerin %10-%20'sinde difüze **interstisyal pnömoni** gelişir.

C. trachomatis'in ABD'de **cinsel temas** ile bulaşan en yaygın **bakteri hastalığı** olduğu düşünülmektedir. 2006 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 milyon enfeksiyon bildirilmiştir. Fakat bu sayının olması gerekenin altında olduğuna inanılmaktadır, çünkü birçok enfekte olmuş hasta ya tıbbi tedavi almamaktadır yada özgün tanı olmadan tedavi edilmektedir. Her yıl 2.8 milyon Amerikalı'nın enfekte olduğu ve bütün dünyada yılda 50 milyon kadar çok yeni enfeksiyonun meydana geldiği bildirilmiştir. Genital yol enfeksiyonlarının çoğu D'den K'ya kadar olan serotipler nedeniyledir.

LGV, *C. trachomatis* serotipleri L_1, L_2, L_{2a}, L_{2b} ve L_3 'ün neden olduğu cinsel yol ile bulaşan kronik bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer endüstrileşmiş ülkelerde sporadik olarak görülür fakat Afrika, Asya ve Güney Amerika'da çok yaygındır. Erkeklerde akut LGV daha sık görülmektedir, bunun başlıca nedeni kadınlarda semptomatik enfeksiyonun daha az yaygın olmasıdır.

Klinik Hastalıklar

Trahom

Trahom A, B, B_a ve C serovarları ile oluşan **kronik bir hastalık**tır. Başlarda, hastalarda tüm konjunktivayı içine alan difüze inflamasyonlu **foliküler konjunktivit** mevcuttur. Hastalık ilerledikçe konjunktivada skar oluşumu hastanın gözkapaklarının içe doğru dönmesine neden olur. İçe kıvrılan kirpikler korneayı aşındırır, nihayetinde kornea ülserleşmesi, skarlaşma, pannus oluşumu (damarların korneayı istilası) ve görme kaybı ile sonuçlanır. Endemik bölgelerdeki çocukların ve kendi ülkelerinde çocukken trahoma yakalanmış Amerika Birleşik Devletleri'ne göç edenlerin subklinik enfeksiyonlarına ait veriler baz alındığında, büyük bir olasılıkla, gözle görülen bir iyileşmeden sonra tekrarlama trahomda yaygındır.

Yetişkin İnklüzyon Konjunktiviti

Genital enfeksiyonlarla ilişkili *C. trachomatis* suşlarının (serovar A, B, B_a, D'den K'ya kadar) etkeni olduğu akut foliküler konjunktivit cinsel yönden aktif olan yetişkinlerde görülmektedir. enfeksiyon mukopürülan akıntı, keratit, korneal infiltrat ve bazen az miktarda korneal damarlaşma ile karakterizedir. Kronik enfeksiyonlu hastalarda korneanın skarlaşması gözlemlenmektedir.

Yeni Doğan Konjunktiviti

Göz enfeksiyonları **doğumda *C. trachomatis*'e maruz kalan infantlarda da** gelişebilmektedir. 5–12 gün inkübasyondan sonra infantın göz kapakları şişer, hiperemi oluşur, çok miktarda pürülan akıntı görünür. Tedavi edilmeyen enfeksiyonlar 12 ay süresince konjunktival skar oluşumunun ve korneal damarlanmanın oluştuğu bir süreci yürütebilir. Tedavi edilmeyen veya sadece lokal (topikal) terapi ile tedavi edilen infantlar *C. trachomatis* pnömonisi riski altındadır.

Klinik Olgu 46–1. Yeni Doğan İnfantlarda *C. trachomatis* Pnömonisi Gelişimi

Nilda ve ark. iki infantta *C. trachomatis* pnömonisi tanımlamışlardır. Birinci infant 39 haftalık gebelik döneminden sonra normal doğum ile diğeri ise 40 haftalık bir dönemden sonra fetal sıkıntılardan ötürü sezeryan ile dünyaya gelmiştir. İnfantlar 3. günlerinde ateş ve 13.günlerinde hızlı solunum gelişene kadar iyi durumdaydılar. Göğüs radyograflarında akciğerlerde yaygın infiltrat oluşumu gözlemlenmiştir. Kan, idrar, boğaz, dışkı kültürleri ve CSF sonuçları negatifken, *C. trachomatis* tanısı için alınan konjunktival ve nazofarinks eküvyon örnekleriyle yapılan antijen testi sonucu pozitif çıkmıştır. Karakteristik kesik kesik ve kuvvetli öksürük görülmemesine rağmen, doğum esnasında *C. trachomatis* ile enfekte olan bu iki infantta pnömoni varlığı tespit edilmiştir.

İnfant (Süt çocuğu) Pnömonisi (Klinik Olgu 46–1)

İnfant pnömonisi için inkübasyon zamanı değişkendir, fakat başlangıç genellikle doğumdan 2–3 hafta sonra gerçekleşir. Böyle kişilerde enfeksiyon başlangıcında, karakteristik **belirgin kesik kesik ve kuvvetli öksürük** geliştiren rinit gözlemlenir. İnfant bir kaç hafta devam eden klinik hastalık süresince ateşli kalır. enfeksiyonun radyografik belirtileri aylarca devam eder.

Oküler Lenfogranüloma Venerum

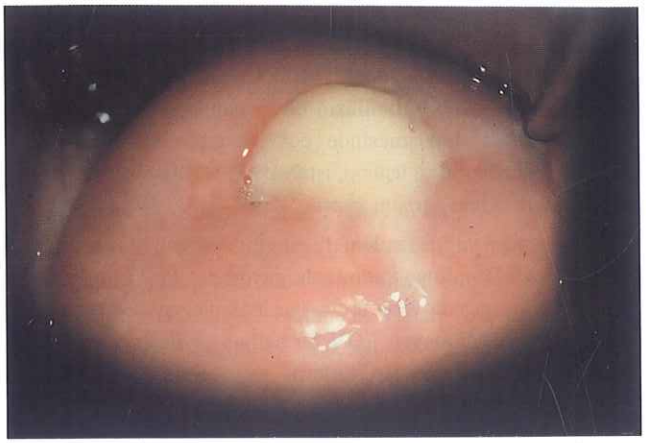
C. trachomatis'in LGV serotipleri preoriküler, submandibuler ve servikal lenfadenopati ile ilişkili bir konjunktival inflamasyon olan Parinaud okületandular konjunktivit ile karıştırılmaktadır.

Ürogenital Enfeksiyonlar (Klinik Olgu 46–2)

Kadınlarda oluşan genital enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir (%80), fakat bununla beraber semptomatik de olabilir. Klinik tablo bartolinit, servisit, endometrit, perihepatit, salpenjit ve üretriti içermektedir. *Chlamydia* enfeksiyonu ile enfekte asemptomatik hastalar *C. trachomatis*'in yayılmasında önemli bir rezervuardır. Kültürdeki örnekleri, asemptomatik hastaların örneklerinden

Klinik Olgu 46–2. Reiter Sendromu ve Pelvik İnflamatuar Hastalık

Servin ve ark.(J Eur Acad Derm Vener 20:735–736, 2006) belirttiğine göre, 30 yaşında bir erkek hasta 3 yıldır devam eden ağrılı işeme, penil inflamasyon, eklem şişkinliği ve ateş şikayetiyle bir üniversite hastanesine başvurur. Bu arada, hastada deri lezyonları ve tırnak yapısı değişimi gözlemlenir. Yüksek seviyede *Chlamydia* antikorlarının varlığı saptanırken, *C. trachomatis* tanısı için yapılan üretral eksüda ve konjunktivita örneklerinin antijen ve nükleik asit amplifikasyon testleri negatif sonuç verir. Hastaya, Reiter sendromu teşhisi konur ve ofloksasin ile tedaviye başlanır. Deri lezyonları ve üretral semptomlar tamamen ortadan kalkar. Hastanın eşinde abdominal bölgenin alt kısmında 2 yıldır devam eden ağrı, vajinal kanama ve akıntı hikayesiyle hastanede kontrol altına alınır. Pelvik inflamatuar hastalığı (PID) teşhisi konur ve pozitif servikal ve üretral antijen testleri (DFA) ile *C. trachomatis* enfeksiyonu doğrulanır. Vajinal smear *Trichomonas vajinalis* için de pozitiftir. Bu hastalar, *C. trachomatis* ürogenital enfeksiyonlarının oluşturduğu iki hastalığa örnek olarak gösterilebilir: Reiter sendromu ve PID.



Şekil 46–3. *Chlamydia trachomatis* sonucunda gelişen mukopürülan servisit. *(Cohen J, Powderly W: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004. Fotoğraf J. Paavonen'den alınmıştır.)*

genellikle daha çok etken üreten semptomatik enfeksiyonlu hastalarda mukopürülan akıntı görülür (Şekil 46–3). *C. trachomatis*'in sebep olduğu üretrit, servikal enfeksiyonla birlikte yada yalnız ortaya çıkabilir.

C. trachomatis genital enfeksiyonlarının çoğu erkeklerde semptomatik olmasına rağmen, enfeksiyonların %25 kadarı belirtisizdir. Yaklaşık olarak %35-%50 nongonokoksik üretrit olgusu *C. trachomatis* nedeniyledir, *C. trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae*'nin her ikisinin de neden olduğu ikili enfeksiyonlar seyrek değildir. *Chlamydia* enfeksiyon semptomları gonorenin başarılı tedavisinden sonra gelişir, çünkü inkübasyon süresi daha uzundur ve gonoreyi tedavi etmek için kullanılan ß-laktam antibiyotikleri *C. trachomatis*'e karşı etkisiz kalır. *Chlamydia* enfeksiyonlu hastalarda daha az irinli eksüda olmasına rağmen bu tür enfeksiyonlar hatasız bir şekilde gonoreden ayırt edilemeyebilirler, bu nedenle her iki organizma için tanı testleri yapılmalıdır.

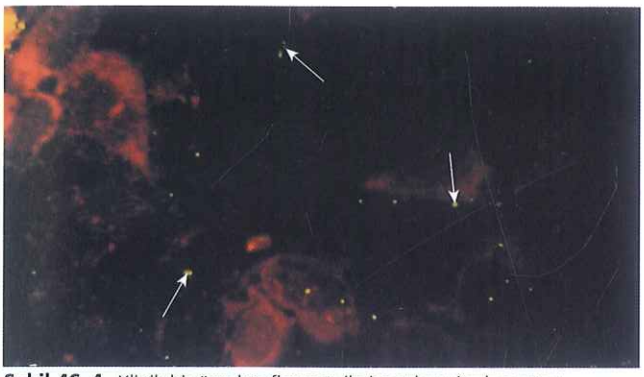
Reiter sendromunun (üretrit, konjunktivit, poliartrit ve mukokutanöz lezyonlar) *C. trachomatis*'in etken olduğu genital enfeksiyon ile başladığına inanılmaktadır. *Chlamydia* bu tip hastaların sinoviyal sıvısından izole edilememesine rağmen, klamidyal elementer cisimcikler cinsel temas ile edinilmiş reaktif artritli hastaların sinoviyal sıvısında veya doku örneklerinde gözlemlenmektedir. Hastalık genellikle genç beyaz erkeklerde ortaya çıkar. Yaklaşık olarak %50-%65 arası Reiter sendromlu hasta, artrit başlangıcında klamidyal genital enfeksiyona sahiptir. Yapılan serolojik çalışmalarda, %80'den fazla Reiter sendromlu erkekte *C. trachomatis*'in öncülük ettiği bir enfeksiyon geliştiği veya eşzamanlı bir enfeksiyon oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Lenfogranüloma Venerum Enfeksiyonu

LGV'li hastalarda 1–4 hafta arası bir inkübasyon döneminden sonra, enfeksiyon bölgesinde primer bir lezyon oluşur (örneğin, penis, üretra, glans, skratum, vajina duvarı, serviks ve vulva). Lezyon (papül yada ülser) sıklıkla göz ardı edilir çünkü, küçük ve ağrısızdır ve süratle iyileşir. Ağrının olmaması bu ülserleri herpes simplex virüs enfeksiyonlarında gözlenen ülserlerden ayırır. Lezyon varlığında hastada ateş, halsizlik ve kas ağrısı görülebilir.

Enfeksiyonun ikinci safhası, ilk enfeksiyon bölgesine direne olan lenf düğümlerinin, inflamasyonu ve büyümesi (şişmesi) ile belirginleşir. İnguinal nodlar, ağrılı, kademeli olarak büyüyen ve yırtılabilen değişken **bubonların** oluşmasında ve bunların, drene olan fistulalara dönüşmesinde çok yaygın olarak rol oynar. Sistemik belirtiler ateş, üşüme, iştahsızlık, başarısı, meningismus, kas ağrısı ve eklem ağrısını kapsar.

Serviks veya vajinadan lenfatik yayılım sonucu oluşan **proktit**, LGV ile enfekte olmuş kadınlarda yaygındır. Proktit erkeklerde anal ilişki sonrasında yada üretradan lenfatik yayılım sonucunda gelişir. Tedavi edilmeyen LGV bu safhada iyileşir yada genital ülserlerin, fistülaların, striktürlerin veya genital elefantiyazın geliştiği kronik ülseratif safhaya ilerleyebilir.



Şekil 46–4. Klinik bir örnekte floresan ile işaretlenmiş elementer cisimcikler (ok ile gösterilmiş).

Laboratuvar Tanısı

C. trachomatis enfeksiyonu (1) sitolojik, serolojik ve kültür bulgularına dayanılarak (2) klinik örneklerden direkt antijen tespiti ile ve (3) moleküler testler kullanılarak teşhis edilebilir. Her bir metodun duyarlılığı incelenen hasta popülasyonuna, örnek alındığı bölgeye ve hastalığın doğasına bağlıdır. Örneğin, semptomatik enfeksiyonları teşhis etmek asemptomatik enfeksiyonları teşhis etmekten daha kolaydır, çünkü semptomlu hastanın örneğinde daha çok klamidya vardır. Örneğin kalitesi de önemlidir. Klamidya zorunlu hücre içi bakteri olduğu için örnekler ilgili bölgeden alınmalıdır (örneğin, üretra, serviks, rektum, orofarinks ve konjunktiva). İltihap örneği veya üretral eksüda uygun muayene maddesi değildir. Klamidya silindirik veya 'squamocolumnar' hücreleri enfekte eder, bu yüzden endoservikal örnekler ve vajinadan alınmayan örnekler kullanılmalıdır. *Chlamydia* enfeksiyonu şüpheli hastaların çalışılmak üzere gönderilen örneklerinin %30'unun uygun olmadığı tahmin edilmektedir.

Sitoloji

İnklüzyon varlığında Giemsa ile boyanmış hücre kazıntısının incelenmesi, *C. trachomatis* enfeksiyonunun tanısı için kullanılan ilk metottur. Bununla birlikte, bu metot duyarsızdır ve tavsiye edilmez. Aynı şekilde, Papanicolaou metodu ile boyanmış servikal materyalin duyarsız ve non-spesifik bir yöntem olduğu bulunmuştur.

Antijen Tespiti

Klinik örneklerde klamidyaya ait antijenlerin tespiti için 2 genel yöntem kullanılmaktadır: Fluoressein bağlı monoklonal antikorlarla **direkt immunofloresan boyama** (Şekil 46–4) ve **enzim işaretli immünosorbent assay**. Her iki yöntemde ya klamidyal MOMP yada hücre duvarının yapısında yer alan LPS için hazırlanmış antikorlar kullanılır. LPS üzerindeki antijenik determinantlar diğer bakterilerde de olabileceğinden, özellikle fekal örneklerde LPS antijenlerini hedefleyen testler daha az spesifiktir. Her bir test yönteminin duyarlılığının büyük ölçüde değişken olduğu bildirilmektedir, fakat özellikle eğer erkeklerin üretral örnekleri veya asemptomatik hastaların örnekleri kullanılırsa, bu testler kültür yada nükleik asit temelli testler kadar duyarlı kabul edilmemektedir. Son bahsedilen örnek tipi oldukça az klamidya içerebileceği için problem yaratır.

Nükleik Asit Temelli Testler

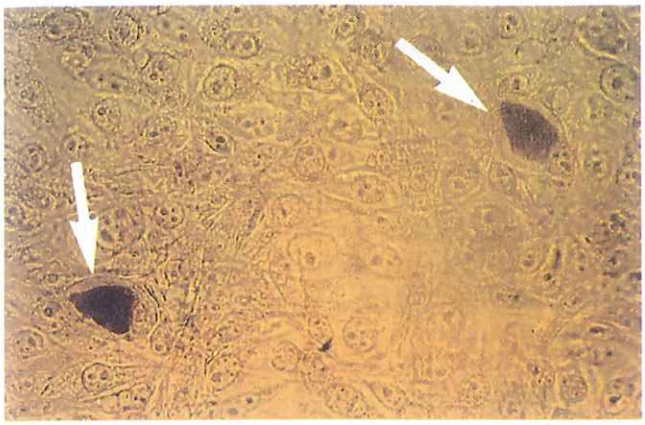
Nükleik asit prob testleri 16S ribozomal RNA'nın türe özgü bir dizisinin varlığının belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılır. Bu testlerin avantajı nükleik asidin çoğaltılmak zorunda olmamasından dolayı, hızlı ve oldukça ucuz olmasıdır. Bununla birlikte, bu testler az sayılardaki klamidyanın tespitinde oldukça duyarsızdır. **Nükleik asit çoğaltma testleri** (**NAAT**'lar) daha duyarlı (genellikle %90-%98 arası duyarlı olduğu bildirilmiştir) ve eğer uygun bir şekilde takip edilirse çok spesifiktir. Bu testler ilkönce genetik bilginin spesifik bir dizisini çoğaltır ve sonra türe özgü prob ile onu tespit eder. Üretritli bir hastadan hem üretral akıntı hem de ilk akım idrar kullanılabilir. Çoğaltma reaksiyonunda inhibitörlerin (örneğin idrar) varlığından dolayı ve örneklerin çapraz kontaminasyonunu önlemek için özen göstermek gerekmektedir. Bu uyarılara rağmen, NAAT'lar genital *C. trachomatis* enfeksiyonlarının tanısında günümüzde tercih edilen testlerden kabul edilmektedir.

Kültür

Hücre kültüründen *C. trachomatis*'in izolasyonu *C. trachomatis* enfeksiyonlarının tanısında kullanılan en **spesifik** metot olmaya devam etmektedir, fakat nükleik asit çoğaltma teknikleriyle karşılaştırıldığında **oldukça duyarsızdır** (Şekil 46–5). Bakteri in vivo'da enfekte ettiği dar aralıktaki hücreler gibi, in vitro'da kısıtlı aralıktaki hücre dizisini enfekte eder. Eğer uygun olmayan örnekler kullanılırsa ve eğer örneğin transportu sırasında klamidyanın canlılığı kaybolursa, kültürün duyarlılığına gölge düşer. Tek bir endoservikal örnekten elde edilen bulguların duyarlılığının sadece %70-%85 arasında olabileceği bildirilmiştir.

Antikor Tespiti

Serolojik testlerin yetişkinlerdeki *C. trachomatis* ürogenital enfeksiyonların tanısında pek bir değeri yoktur, çünkü bu test



Şekil 46–5. Hücre kültüründe üreyen *C. trachomatis* ve *C. trachomatis*'in ya iodine ya da spesifik floresan işaretli antikorlarla boyanmış inklüzyon cisimcikleri (ok ile gösterilmiş) yardımıyla tespiti.

şimdiki ve geçmiş enfeksiyonu birbirinden ayıramaz. Antikor seviyesinde önemli bir yükselmenin gösterilmesi yararlı olabilir, fakat özellikle antibiyotik tedavisi alan hastalarda bu yükselme bir ay veya daha uzun süre gösterilemeyebilir. IgM antikorlarının test edilmesi de genellikle yardımcı değildir, çünkü bu antikorlar ergen ve yetişkinlerde tespit edilemeyebilir. Bir istisna, klamidyal pnömoni ile enfekte infantlarda IgM antikorlarının saptanmasıdır.

LGV'nin tanısı için antikor testleri yardımcı olabilir. enfekte hastalar kompleman fiksasyonu, mikroimmunofloresan (MIF), veya Enzim İmmunoassay (EIA) ile saptanabilecek güçlü bir antikor cevabı oluştururlar. CF testi cinse özgü LPS antijenlerine karşı oluşturulur. Böylece pozitif sonuç (titrede 4 kat artış veya bir tek titrelerde ≥1:256 değeri) LGV açısından bir hayli anlamlıdır. Doğrulama tür-spesifik ve serovar-spesifik antijenlere (klamidyal MOMP'lar) karşı MIF testi ile yapılır. CF testi gibi, EIA'lar cinse özgüdür. Bu testlerin avantajı teknik olarak daha az kullanışsız olmalarıdır. Bununla birlikte, sonuçlar MIF ile doğrulanmalıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

LGV ile enfekte hastaların 21 gün boyunca doksisiklin ile tedavi edilmeleri önerilmektedir. 9 yaşından küçük çocukların, hamile kadınların ve doksisiklini tolere edemeyen hastaların eritromisin ile tedavisi önerilmektedir. Yetişkinlerde oküler ve genital enfeksiyonlar tek doz azitromisin veya 7 gün süresince doksisiklin ile tedavi edilmelidir. yeni doğan konjunktiviti ve pnömonisi 10–14 gün boyunca eritromisin ile tedavi edilmelidir.

Trahomu önlemek zordur, çünkü endemik hastalık görülen toplum çoğunlukla sınırlı tıbbi bakıma sahiptir. Trahomun ileri safhalarında oluşan körlük ancak erken hastalığın gecikmeden yapılan tedavisi ve tekrar maruz kalmanın engellenmesiyle önlenebilir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde tedavi başarılı olmasına rağmen hijyenik şartlar düzeltilmedikçe toplumdan bu hastalığı yok etmek zordur. *Chlamydia* konjunktiviti ve genital enfeksiyonları, güvenli cinsel ilişki için gerekli koruyucu önlemlerin alınması ve semptomatik hastalar ile cinsel partnerlerinin acil tedavisi ile önlenebilir.

Chlamydophila pneumoniae

C. pneumoniae ilk olarak Tayvan'da bir çocuğun konjunktivasından izole edilmiştir. Başlangıçta hücre kültüründe üreyen inklüzyonların morfolojisinin benzemesinden dolayı bir psittakoz türü olarak kabul edilmiştir. Fakat, sonradan Tayvan izolatının (TW–183) serolojik olarak AR–39 şeklinde ifade edilen bir faringeal izolat ile ilişkili olduğu ve psittakoz türleri ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. Bu yeni organizma önceleri TWAR olarak isimlendirilmiş, sonradan *C. pneumoniae* olarak sınıflandırılmış ve son olarak yeni tür *Chlamydophila* içinde yerleştirilmiştir. Sadece tek bir serotip (TWAR) belirlenmiştir. Solunum sekresyonları enfeksiyonu bulaştırır, hayvan rezervuar tanımlanmamıştır.

C. pneumoniae sinüzit, farenjit, bronşit ve pnömoniye sebep olan bir **insan patojeni**dir. enfeksiyonun, insandan insana solunum sekresyonları ile geçtiğine inanılmaktadır. Büyük bir kısmı tanı metotlarındaki önemli varyasyondan kaynaklanan, literatürde rapor edilmiş geniş ölçüdeki değişik sonuçlar nedeniyle enfeksiyonların prevalansı çok tartışmalıdır.

İnatçı öksürüğe ve kırgınlığa sebep olan *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının çoğunun asemptomatik ve hafif olduğuna inanılır, hastaların çoğu hastane tedavisine gerek duymaz. Daha ciddi solunum yolu enfeksiyonları tipik olarak akciğerlerin tek bir lobunu tutar. Bu enfeksiyonlar *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve solunum yolu virüslerinin neden olduğu diğer atipik pnömonilerden ayrılamayabilir.

C. pneumoniae'nın ateroskleroz patogenezindeki rolü tanımlanmayı beklemektedir. *C. pneumoniae*'nın düz kas hücrelerini, koroner arterin endotelyal hücrelerini ve makrofajları enfekte edebileceği ve çoğalabileceği bilinmektedir. Etken, kültür, PCR amplifikasyonu, immünohistolojik boyama, elektron mikroskopisi, hücre içi hibridizasyon vasıtasıyla biopsi örneklerindeki aterosklerotik lezyonlarda da gösterilmektedir. Belli olmayan şey ateroskleroz gelişmesinde organizmanın rolüdür. Hastalığın kronik enfeksiyona karşı oluşan inflamatuar cevaptan kaynaklandığı ileri sürülmektedir, fakat bunun ispatı henüz yapılmamıştır.

C. pneumoniae enfeksiyonlarının tanısı zordur. *C. trachomatis*'in izolasyonu için kullanılan hücre dizilerinde organizma çoğalamaz ve *C. pneumoniae* Hep–2 hücre dizisinde üreyebilmesine rağmen, çoğu klinik laboratuvarlarında bu hücre dizisi kullanılmaz. *C. pneumoniae*'nın nükleik asit amplifikasyon testleri ile tespiti başarılıdır, fakat laboratuvarlar arasında (bu testleri uygulamadaki) deneyimden kaynaklanan önemli bir varyasyon bildirilmiştir. Mikroimmunofloresan (MIF) testi serolojik tanı için kabul edilen tek testtir. Akut *C. pneumoniae*

tanısı için kriter ya tek bir ≥1:16 IgM titresi değeri veya bir IgG titresinde 4 kat yükselmedir. Tek bir yüksek IgG titresi kullanılamaz. Enfeksiyondan 6–8 hafta sonraya kadar IgG antikorları oluşmadığı için akut enfeksiyonun tanısında serolojik test sınırlı değer ihtiva eder.

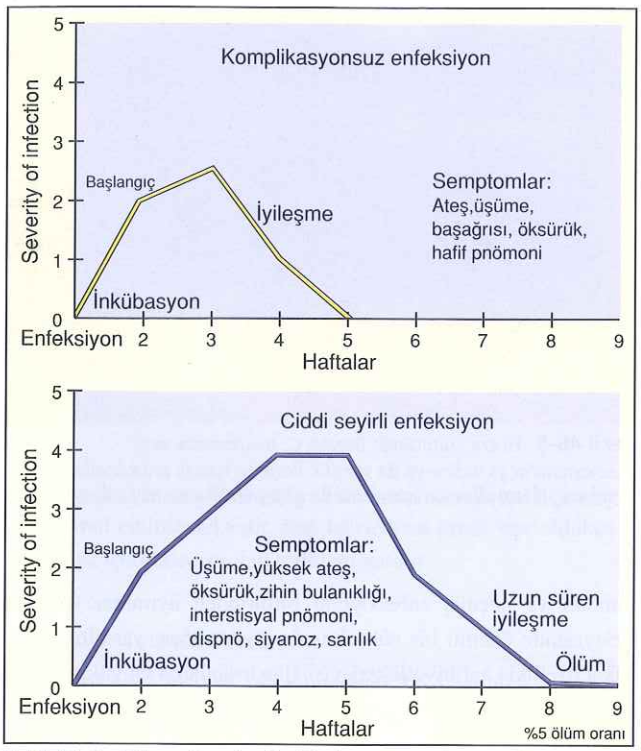
Çalışmalar, kullanımlarının sınırlı olduğunu desteklemesine rağmen, *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde makrolidler (eritromisin, azitromisin ve klaritromisin), doksisiklin veya levofloksasin tavsiye edilir. *C. pneumoniae*'a maruz kalmayı kontrol etmek veya önlemek zordur. Çünkü, etken her zaman ve her yerde mevcuttur.

Chlamydophila psittaci (Klinik Olgu 46–3)

C. psittaci insanlara bulaşabilen psittakoz (papağan hastalığı) etkenidir. Hastalık ilk olarak papağanlarda gözlemlendi, bu yüzden ismi psittakoz (psittakoz papağan anlamında kullanılan Yunanca bir kelime). Bununla birlikte, gerçekte *C. psittaci*'nin doğal rezervuarının her cins kuş olması gerçeğinden ötürü hastalık daha uygun olarak ornitoz diye adlandırılmıştır. İnsanlar gibi diğer hayvanlar örneğin, koyunlar, inekler ve keçiler enfekte olabilir. Etken ya sağlıklı yada sağlıklı görünen enfekte olmuş kuşların kan, doku, dışkı ve tüylerinde bulunur.

Enfeksiyon, solunum sistemi yolu ile oluşur. Daha sonra, bakteriler karaciğer ve dalağın retiküloendotelyal hücrelerine yayılır. Etken fokal nekroz oluşturarak bu bölgelerde çoğalır. Akciğer ve diğer organlar hematojen yayılım neticesinde enfekte olarak alveoler ve intersitisyal bölgede lenfosit cevabı gelişmesine neden olurlar Bu bölgelerde ödem, alveolar duvarın kalınlaşması, makrofajların infiltrasyonu, nekroz ve bazen hemoraji oluşur. Bronşlarda siyanoz ve anoksiye neden olan mukuslu tıkaçlar gelişir.

ABD'de, çoğu yetişkinlerde oluşan enfeksiyon olmak üzere yılda 25'ten daha az hastalık olgusu bildirilir. Bu sayı kesinlikle hastalığın gerçek prevalansının altındadır, çünkü (1) insan enfeksiyonları asemptomatik veya hafif olabilir. (2)enfekte olmuş kuş ile temastan şüphe duyulmayabilir. (3)klinik tanıyı doğrulamak için nekahat devresi serumu alınmayabilir. (4)antibiyotik tedavisi antikor cevabının duyarlılığını giderebilir. Ayrıca, hastalığın prevalansının spesifik değeri *C. pneumoniae* ile oluşan serolojik çapraz reaksiyonlardan dolayı kesin bir tanı testi geliştirilene kadar güvenilmez olmaya devam edecektir.



Şekil 46–6. *Chlamydia psittaci* enfeksiyonunun gelişim çizelgesi.

Etken, insanlara genellikle, psitakin kuşların (örneğin, papağan, muhabbet kuşu, Amerikan papağanı, Sultan papağanı) kurumuş dışkı, idrar veya solunuma ilişkin sekresyonlarının solunmasıyla geçer. İnsandan insana bulaşma nadirdir. Veterinerler, hayvan bakıcıları, evcil hayvan dükkanında çalışanlar ve kümes hayvanı üretme çiftliklerinde çalışan işçiler bu enfeksiyon açısından yüksek risk altındadırlar.

Hastalık 5–14 gün süren bir inkübasyondan sonra gelişir ve genellikle başarısı, yüksek ateş, üşüme, kırgınlık ve kas ağrıları görülür (Şekil 46–6). Pulmoner belirtiler nonprodüktif bir öksürük, raller ve konsolidasyonu içerir.başarısı ile kendini gösteren santral sinir sistemi tutulumu yaygındır, tedavi edilmemiş ciddi durumlarda ensefalit, konvülsiyon, koma ve ölüm görülebilir. Diğer sistemik semptomlar kalp iltihabı, hepatomegali, dalak büyümesi ve foliküler keratokonjonktivittir.

Psittakoz tanısı genellikle serolojik bulgulara dayanılarak konulur. Çift (akut ve nekahat dönemlerine ait) serum CF testinde titrede 4 kat bir artış *C. psittaci* açısından anlamlıdır, fakat tanıyı

Klinik Olgu 46–3. Evvelce Sağlıklı Olan Bir Erkekte Psittakoz Hastalığı Gelişimi

Scully, et al. (N Engl J Med 338–1527–1535, 1998)'nin bildirdiğine göre akut solunum yolu sıkıntısı şikayeti ile yerel bir hastanede tedavi edilen 24 yaşındaki erkekte hastaneye yatırılmadan birkaç gün önce burun tıkanıklığı, miyalji, kuru öksürük, hafif dispnö ve başarısı gibi şikayetler oluşmuştur. Yatırılmadan hemen önce ise öksürüğü prodüktifleşir ve plöritik ağrı, ateş, üşüme ve diyare gelişir. Radyografta akciğer sağ üst lobunda konsolidasyon ve sol aşağı lobta yamalı görünümlü infiltrat oluşumu gözlemlenir. Eritromisin, doksisiklin, seftriakson ve vankomisin'den oluşan antibiyotik tedavisine rağmen hastanın pulmoner durumunda 7 gün boyunca bir iyileşme görülmez ve tedavisi 1 ay sürer. Dikkatli bir araştırma sonucunda bu erkeğin, etkeni, seyahat esnasında bir otelin lobisinde bulunan bir papağandan aldığı ortaya çıkar. *C. psittaci* pnömoni tanısı serolojik testlerle ve hücre kültüründe üreyen etkenin izolasyonu ile yapılmıştır.

doğrulamak için türe özgü MIF testi yapılmalıdır. Bu prosedür, nadiren klinik laboratuvarlarda uygulanmasına rağmen, *C. psittaci* 5–10 günlük bir inkübasyondan sonra hücre kültüründen izole edilebilir (örneğin, L hücreleri ile).

Enfeksiyonlar doksisiklin veya makrolidler ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. İnsandan insana bulaşma nadiren olur, bu yüzden hastanın izolasyonu ve ilişkide bulunduklarının profilaktik tedavisi gerekli değildir. Psittakoz, ancak yurt içindeki yada ithal edilen evcil kuşların kontrol altında tutulmasıyla önlenebilir. Fakat, bu kontrolün başarı kazanabilmesi için, kuşların 45 gün süresince klortetrasiklin hidroklorid ile tedavi edilmesi gerekir. Günümüzde mevcut aşı yoktur.

Olgu Çalışması ve Sorular

22 yaşında bir erkek, şüpheli bir cinsel ilişki sonucu gelişen üretral ağrı ve pürülan akıntı hikayesi ile acil servise başvurur. Akıntı örneğinden yapılan Gram boyamada etkenin *Neisseria gonorrhoeae*'ye benzeyen, bol miktarda gram negatif diplokoklar olduğu görülür. Hasta penisilin ile tedavi edilip evine gönderilir. İki gün sonra, hasta devamlı ve yoğunluğu çok az olan üretral akıntı şikayetiyle acile tekrar başvurur. Tekrar yapılan gram incelemede, örnekte bol miktarda beyaz kan hücreleri tespit edilir fakat herhangi bir etken gözlemlenemez. Akıntının kültürü yapıldığında *N. gonorrhoeae* için negatif, *C. trachomatis* için pozitif olduğu görülür.

1. Neden penisilin *Chlamydia*'ya karşı etkisizdir? Bu hastayı tedavi etmek için hangi antibiyotik kullanılabilir?
2. *Chlamydia*'nın üreme siklusunu anlatınız. Hangi yapısal özellikler Ebs ve RBs'leri kendi ortamlarına uygun hale getirmektedir?
3. İnsanda hastalık yapan Chlamydiaceae ailesindeki üç türün arasındaki farklılıkları anlatınız.
4. *C. trachomatis, C. pneumoniae* ve *C. psittaci* solunum sistemi hastalıklarına sebep olur. En çok enfekte olan hasta populasyonunu belirtiniz ve bu hastalıkların epidemiyolojisini anlatınız.

Kaynakça

Arcari C, et al: Association between *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin A and acute myocardial infarction in young men in the United States military: Importance of timing of exposure measurements. Clin Infect Dis 40:1123-1130, 2005.

Boman J, Hammerschlag MR: *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: Critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies. Clin Microbiol Rev 15:1-20, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections-2002. Morb Mortal Wkly Rep 51(RR-15):1-38, 2002.

Gambhir M, et al: Trachoma: Transmission, infection, and control. Lancet Infect Dis 7:420-427, 2007.

Kumar S, Hammerschlag M: Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: Current status of diagnostic methods. Clin Infect Dis 44:568-576, 2007.

McLean C, et al: Treatment of lymphogranuloma venereum. Clin Infect Dis 44:S147-S152, 2007.

Morré S, et al: Urogenital *Chlamydia trachomatis* serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: An association with clinical manifestations? J Clin Microbiol 38:2292-2296, 2000.

Van der Bij A, et al: Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: A retrospective case-control study. Clin Infect Dis 42:186-194, 2006.

Vanrompay D, et al: *Chlamydophila psittaci* transmission from pet birds to humans. Emerg Infect Dis 13:1109-1110, 2007.

47

Bakterilerin Hastalıklardaki Rolü

Çeviren: Berrin Esen

Bu bölüm 21-46. bölümleri özetlemektedir. Gelecek bölümler; mikroorganizmalara ve bunların oluşturdukları hastalıklar üzerinde odaklanmıştır. Tek tek mikroorganizmaların bu şekilde ele alınmasının, oluşturdukları hastalıkların nasıl geliştiğinin anlaşılmasında önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bununla beraber, bir hastada enfeksiyon geliştiğinde klinisyen tanıyı hastalığın klinik özelliklerini ve bu hastalığı sıklıkla oluşturabilecek organizmaları gözden geçirmek suretiyle koyar. Bazı hastalıklarda etiyoloji tek bir organizmaya bağlıdır (örn; tetanoz-*Clostridium tetani*). Sıklıkla birden fazla organizma benzer klinik görünümlere de sebep olabilir. (örn; pnömoni, gastroenterit, menenjit). Dolayısıyla ayırıcı tanı ne kadar kesine yakın bir şekilde yapılabilirse hastalığın tedavi edilebilmesi de o kadar mümkün olur ki burada da ne önemli husus hangi mikroorganizmanın en sık hangi enfeksiyon hastalığı ile ilişkili olduğunun bilinmesidir.

Bir enfeksiyonun gelişmesi bir dizi karmaşık; (1) konağın enfeksiyona karşı duyarlılığı, (2) organizmanın virülansı ve (3) konak ve mikroorganizma arasındaki etkileşim için fırsat oluşumu, etkileşimlere bağlıdır. Tek bir kitap bölümünde her bir organ sisteminde hastalıkların oluşumuna sebep olan bu etkileşimlerin özetlenmesi imkansızdır. Bu konu esasen enfeksiyon hastalıklarına ait kaynak kitapların ana bölümleridir. Buna karşın kitabın bu bölümü, spesifik vücut bölgelerinde spesifik klinik özellikler gösteren enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili olan mikroorganizmalara yönelik olarak son derecede geniş bir bakış açısı sunmayı amaçlamaktadır (Tablo 47-1 ile Tablo 47-5 arasındaki tablolar). Mikroorganizmaların rölatif olarak hastalık oluşturma sıklığı pek çok faktör tarafından etkilenmektedir (örn; yaş, altta yatan hastalık, epidemiyolojik faktörler, konak bağışıklık durumu), burada spesifik bir organizma tarafından oluşturulan hastalıkla ilişkili olan tüm faktörlere yer verilmemiştir. Bu kısımlar gelecek bölümlerde ve enfeksiyon hastalıklarına ilişkin bölümlerde anlatılacaktır. Buna ek olarak mantarlar, virüsler ve parazitlerin rolüne bu bölümde yer verilmemiş olup ilgili konular kitabın diğer kısımlarında yer almaktadır.

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Pozitif Koklar				
Enterococcus faecalis ve *E. faecium*	Bakteriyemi, intraabdominal abse, idrar yolu enfeksiyonu, endokardit	Yaşlı hastalar ve hastanede uzun süre yatarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalar	Kısmen avirülan	Penisilin/ampisilin veya vankomisin, endokardit ve ciddi enfeksiyonlarda gentamisin ile kombine tedavi
Staphylococcus aureus	Kutanöz enfeksiyonlar: Impedigo, folikülit, fronkül, karbonkül, yara enfeksiyonları; yaygın enfeksiyonlar: osteomyelit, septik artrit; toksin ilişkili enfeksiyonlar: toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu, besin zehirlenmesi,: toplum kaynaklı enfeksiyonlar	Mukozal yüzeyler ve deride kolonize; çevresel yüzeylerde bulunabilir; uç sıcaklıklarda ve yüksek tuz konsantrasyonlarında üreyebilir	Kalın bir peptidoglikan tabaka, kapsülü, protein A ve çeşitli toksinler (sitotoksinler, eksfolyatif toksinler, enterotoksinler, toksik şok sendromu toksini, Panton Valentine (PV) lökosidin) ve hidrolitik enzimler bulundurur	Oksasilin; vankomisin (oksasilin-dirençli suşlar için)

Devamı

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış—devamı

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Pozitif Koklar				
Staphylococcus, koagülaz negatif	Yabancı cisimlere bağlı olarak gelişen fırsatçı enfeksiyonlar (örn; kateter, şant, prostetik eklem ve kalp kapakçıkları); idrar yolu enfeksiyonu, (örn; *S.saprophyticus*); doğal kalp kapakçığı endokarditi	Mukozal yüzeyler ve deride kolonize; çevresel yüzeylerde bulunabilir; uç sıcaklıklarda üreyebilir.	Kalın bir peptidoglikan tabaka ve gevşek polisakkarid slime tabakası; *S.saprophyticus* yüksek konsantrasyonda üreaz oluşturur	Oksasilin; vankomisin (oksasilin-dirençli suşlar için)
Streptococcus pyogenes (Grup A)	Süpüratif enfeksiyonlar; farenjit, kızıl, sinüzit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (impetigo, sellülit, erizipel, nekrotizan faseit); toksik şok benzeri sendrom; nonsüpüratif enfeksiyonlar; romatizmal ateş; glomerulonefrit	Toplumda yaygın	Kapsül, M protein, M benzeri protein, F protein, pirojenik ekzotoksinler, streptolizin S ve O, streptokinaz, deoksiribonükleaz (Dnase); CSa peptidaz	Penisilin, makrolidler, sefalosporinler, klindamisin, vankomisin; nekrotizan faseit cerrahi debridman
Streptococcus agalactiae (Grup B)	Yeni doğan hastalığı (erken ve geç; bakteriyemi, pnömoni, menenjit); idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, pnömoni	Yenidoğanlar; gebeler; şeker hastalığı, kanser ve alkolizmi olan hastalar	Grup A ya benzer ancak kapsülü yok	Penisilin, makrolidler, sefalosporinler, klindamisin, vankomisin; ciddi enfeksiyonlarda penisilin ve aminoglikozid
Diğer beta hemolitik streptokoklar	Farenjit, otit, sinüzit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (impetigo, sellülit, erizipel, nekrotizan faseit)	Toplumda yaygın	Grup A *Streptococcus*'a benzer	Penisilin (ilk seçilecek tedavi) makrolidler, sefalosporinler, klindamisin, vankomisin; nekrotizan faseit cerrahi debridman
Viridans streptokoklar	Abse oluşumu; nötropenik hastalarda septisemi; subakut endokardit; odontolojik enfeksiyonlar; dental taşıyıcılık	Normal dışı kalp kapakçığı olan hastalar	Kısmen virülan değil	Penisilin; aminoglikozid ile kombine penisilin
Streptococcus pneumoniae	Pnömoni ve diğer solunum yolu enfeksiyonları; menenjit; spontan bakteriyel peritonit, endokardit, septik artrit; bakteriyemi	Yaygın: yeni doğanlar, çocuklar, kronik hastalığı olan erişkinler, yaşlı kişiler	Polisakkarid kapsül; teikoik asit; immünglobulin(Ig) A proteaz; pneumolizin O	Penisilin, levofloksasin, sefalosporin, klindamisin
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Pozitif Basiller				
Bacillus anthracis	Deri şarbonu, akciğer şarbonu, Gastrointestinal şarbon	Hayvan işlerinde çalışanlar; mikrobiyolojik kazalar; biyoterörizm; kontamine et yeme	Kapsül, ödem toksin; letal toksin; spor oluşumu	Florokinolonlar (siprofloksasin); penisilin, doksisiklin, eritromisin veya alternatif tedavi olarak kloramfenikol
Bacillus cereus	Gastroenterit, oküler enfeksiyonlar, bakteriyemi	Kontamine gıdalar; toprak bulaşına neden olan göz zedelenmesi, ilaç enjeksiyonu	Isıya duyarlı-dirençli toksinler; nekrotik toksin	Gastroenterit için semptomatik tedavi; florokinolonlar ve vankomisin

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış—devamı

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Pozitif Basiller				
Corynebacterium diphtheriae	Difteri: solunum, deri	Bağışık olmayan bireylere damlacık yolu ile bulaş	Difteri toksini	Nötralizan ekzotoksin; organizmayı uzaklaştırmak ve toksin oluşumunu sonlandırmak için penisilin veya eritromisin; difteri toksoidi ile bağışıklama
Corynebacterium jeikeium	Septisemi, endokardit; yara enfeksiyonu; yumuşak doku enfeksiyonları	Immün yetersiz hastalarda yüksek risk	Bilinmiyor	Vankomisin
Corynebacterium urealyticum	İdrar yolu enfeksiyonları, kaliside içeren pyelonefrit; septisemi; endokardit; yara enfeksiyonu	Risk faktörleri; Bağışıklığın baskılanmış olması, altta yatan genitoüriner bozukluklar, ürolojik girişimler, önceden yapılmış antibiyotik tedavisi	Üreaz oluşturma	Vankomisin
Erysipelothrix rhosipoatiae	Erizipeloid (ağrılı, kaşıntılı inflamatuvar deri lezyonu ile karakterize sellülit)	Kasaplarda, et işleyicilerde, çiftçilerde, tavuk hane çalışmaları, balıkçılar ve veterinerlerde meslek hastalığı	Bilinmiyor	Penisilin; sefalosporinler, florokinolonlar, eritromisin veya alternatif olarak klindamisin
Listeria monocytogenes	Erken dönem yeni doğan hastalığı (granülomatozis infantiseptika); geç dönem yeni doğan hastalığı (septisemi ile beraber menenjit); erişkinlerde grip benzeri hastalık, gebelerde veya hücresel bağışıklık yetmezliği olanlarda bakteriyemi veya yaygın hastalık	Bağışıklığı baskılanmış konakta, yaşlılar, yeni doğanlar, gebeler, kontamine gıda alımında	Listeriyoloizin O; internallinler; hücre içi yaşama ve üreme; hücre içi hareket; 4C de üreme	Ampisilin (tek başına veya gentamisin ile kombine)
Mikobakteriler				
Mycobacterium avium complex	Sınırlı pulmoner hastalık; çoklu organ tutulumu ile birlikte yaygın hastalık	Kronik pulmoner hasatlığı olanlarda sınırlı hasatlık; AIDS ve diğer bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaygın hastalık	Hücre içi çoğalma	Rifabutin veya etambutol ile kombine klaritromisin veya azitromisin
Mycobacterium leprae	Lepra; tuberculoid form ile lepramatöz form olarak değişkenlik gösterir	Enfekte kişi le yakın temas yayılımda çok kuvvetle muhtemel sorumludur	Makrofajlarda çoğalma ve yaşayabilme yeteneği	Tüberküloid from için dapson ve rifampisin; lepramatöz form için klofazimine
Mycobacterium tuberculosis	Pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz	HIV ile enfekte her yaştaki hasta aktif hastalık için yüksek risk taşır	Makrofajlarda çoğalma ve yaşayabilme yeteneği	İzoniazid, rifampin, etambutol ve pirazinamid ile çoklu ilaç tedavisi
Nocardia türleri	Bronkopulmoner hastalık; primer ve sekonder kutenöz enfeksiyonlar; beyin absesi	Fırsatçı patojen; Kronik pulmoner hastalığı olanlar bağışık yeterli hastalarda veya T hücre yetmezliği olan bağışiklığı baskılanmış hastalarda	Hücre içi yaşama ve büyüme; katalaz ve süperoksitdismutaz	Sülfonomidler; amikasin, karbapenemler veya alternatif olarak etkili iseler geniş spektrumlu sefalosporinler

Devamı

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış—devamı

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Mikobakteriler				
Rhodococcus equi	Bronkopulmoner hastalık (akciğer absesi); bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar	Patojen sıklıkla bağışıklığı baskılanmış hastalarda (örn. AIDS hastaları, transplant alıcıları) bulunur	Hücre içi yaşama ve büyüme	Vankomisin, karbapenem, aminoglikozidler, siprofloksasin, rifampin ve/veya eritromisin ile kombine terapi
Aerob Gram Negatif Koklar				
Neisseria gonorrhoeae	Gonore, pelvik inflamatuvar hastalık, artrit	Cinsel yolla geçiş, asemptomatik taşıyıcılık	Pili, adhezin, IgA proteaz, transferrin bağlayan proteinler, antijenik değişim	Seftriakson, siprofloksasin, sefoksitin + doksisiklin
Neisseria meningitidis	Menenjit, bakteriyemi (meningokoksemi)	Taşıyıcılık durumu, aerosol ile bulaş, çocuk ve genç erişkinlerde çok yaygın	Polisakkarid kapsül, endotoksin, pili, adhezin, IgA proteaz, transferrin bağlayan proteinler	Seftriakson, penisilin, Kloramfenikol
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Negatif Basiller				
Acinetobacter	Pnömoni, septisemi, fırsatçı enfeksiyonlar	Nozokomiyal enfeksiyonlar; askeri hastanelerde sık	Bilinmiyor	Ciddi enfeksiyonlarda aminoglikozid ile kombine imipenem veya seftazidim; ilaç direnci sık
Aeromonas	Yara enfeksiyonları; gastroenterit	Sağlıklı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda	Bilinmiyor	Siprofloksasin; sülfametakzasol, gentamisin veya alternatif tedavi olarak amikasin
Bartonella henselae	Basiller angiomatözis (BA); subakut endokardit; kedi tırmığı hastalığı (CSD)	Sağlıklı (endokardit, CSD) veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda (BA)	Bilinmiyor	Eritromisin veya azitromisin; doksisiklin
Bartonella quintana	Siper ateşi (TF); rekürren ateş; Basiller angiomatözis (BA)	Sağlıklı (TF) veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda (BA)	Bilinmiyor	*B. henselae* gibi
Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis	Pertussis (Boğmaca)	Aerosol ile bulaş; küçük çocuklarda ciddi hastalık, erişkinlerde hafif enfeksiyon	Pertussia toksin, adenilat siklaz toksin, adhezinler, trakeal sitotoksin	Destekleyici tedavi, enfektiviteyi azaltmak için eritromisin (veya diğer makrolidler) ve temaslıların aşılanması; florokinolonlar
Brucella	Bruselloz	Enfekte keçi, koyun, inek veya diğer hayvanlarla temas; biyoterörizm	Makrofajlarda çoğalma ve yaşayabilme yeteneği	Doksisiklin+rifampin veya gentamisin; trimetoprim-sülfametoksazol
Burkholderia cepacia kompleks	Pulmoner enfeksiyonlar; fırsatçı enfeksiyonlar	Bağışıklığı baskılanmış bireylerde, özellikle kistik fibrozis ve kronik granülamatöz hastalığı olanlarda	Bilinmiyor	Trimetoprim-sülfametoksazol, piperasilin, seftazidim veya trimetoprim-sülfametoksazol dirençli ise alternatif tedavi olarak siprofloksasin

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış—devamı

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Negatif Basiller				
Burkholderia pseudomallei	Melioidoz (asemptomatik hastalıktan ciddi pulmoner hastalığa kadar)	Fırsatçı patojen	Bilinmiyor	Seftazidim ile kombine trimetoprim-sülfametoksazol
Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Campylobacter upsaliensis	Gastroenterit	Kontamine gıda, süt veya suyun alımını takiben zoonotik enfeksiyon	İntestinal mukozaya adhezyon ve invazyonu düzenleyen faktörler	Kendi kendini sınırlar; ciddi enfeksiyonlar eritromisin ile tedavi edilir; alternatif olarak tetrasiklin veya florokinolonlar kullanılır
Campylobacter fetus	Septisemi, menenjit, gastroenterit, spontan düşük	Yaşlı, bağışıklığı baskılanmış hastaları enfekte eder	Bilinmiyor	Aminoglikozidler, karbapenemler, kloramfenikol
Cardiobacterium hominis	Subakut endokardit	Önceden hasarlanmış kalp kapakçığı olanlarda fırsatçı patojen	Bilinmiyor	Penisilin veya ampisilin
Eikenella corrodens	Subakut endokardit, yara enfeksiyonu	İnsan ısırığı hastalığı; önceden hasarlanmış kalp kapakçığı olanlarda fırsatçı patojen	Bilinmiyor	Penisilin, sefalosporinler, tetrasiklin veya florokinolonlar
Escherichia coli—enteropatojenik (EPEC)	Sulu diyare ve kusma	Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklar	Bundle oluşturan pili, tutunma ve saklanma	Bilinmiyor
Escherichia coli—enterohemorajik (EHEC)	Sulu diyare,hemorajik kolit, hemorajik üremik sendrom	Gıda kaynaklı, gelişmiş ülkelerde su kaynaklı salgınlar	Shiga toksinler, tutunma ve saklanma	Antibiyotikler kontrendike
Escherichia coli—enterotoksijenik (ETEC)	Sulu diyare	Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı diyaresi, turist diyaresi	Pili, ısı duyarlı ve ısı dirençli enterotoksinler	Siprofloksasin hastalığın süresini kısaltır (yüksek düzeyde direnç)
Escherichia coli—enteroagregatif (EAEC)	Mukuslu diyare	Çocukluk çağı diyaresi	Pili, sitotoksinler	AIDS hastalarında florokinolonlar
Escherichia coli—enteroinvazif (EIEC)	Sulu diyare,hemorajik kolit	Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı diyaresi	İnvazyon ve kolon epitel hücrelerinde harabiyet	Antibiyotikler enfektiviteyi ve hastalığın süresini kısaltır
Escherichia coli—üropatojenik	Sistit, pyelonefrit	Cinsel aktif kadınlarda	Adhezinler (P pili, AAF/I, AAF/III, Dr), hemolizin, patojenite adaları	Trimetoprim-sülfametoksazol, florokinolonlar
Escherichia coli—menenjitle ilişkili	Akut menenjit	Yeni doğanlarda	K1 kapsül, S fimbria, hücresel invazyon	Geniş spektrumlu sefalosporinler
Francisella tularensis	Tularemi; ülseroglandüler, okülоglandüler, pnömonik	Kene ısırığı; enfekte hayvanların derisini yüzmek (tavşanlar); biyoterörizm	Kapsül	Streptomisin, gentamisin, florokinolonlar
Haemophilus influenzae	Kapsüllü tip b suşları: menenjit, septisemi, sellülit, epiglottit; kapsülsüz suşlar: otitis media, sinüzit, bronşit, pnömoni	Küçük aşılanmamış çocuklarda aerosol ile bulaş; kronik solunum yolu hastalığı olan yaşlı hastalarda üst solunum yolundan yayılma	Polisakkarid kapsül, pili, adhezinler, IgA proteaz	Geniş spektrumlu sefalosporin, azitromisin veya florokinolon; birçok suş ampisiline dirençli

Devamı

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış—devamı

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Negatif Basiller				
Helicobacter pylori	Gastrit, peptik ve duodenal ülserler; gastrik adenokarsinom	Enfeksiyonları sık, özellikle sosyoekonomik durumu düşük olan veya gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlar	Üreaz; ısı-şok proteinler; asit-inhibitör protein adhezinleri; müsinaz; fosfolipaz; vakuol oluşturan sitotoksin; diğer faktörler	Çoklu ilaç tedavisi; tetrasiklin, metronidazol, bizmut ve omeprazol
Kingella kingae	Subakut endokardit	Önceden hasarlanmış kalp kapakçığı olanlarda fırsatçı patojen	Bilinmiyor	Beta laktamaz inhibitörlü β beta laktamlar, sefalosporinler, makrolid, tetrasiklin, florokinolon
Klebsiella pneumoniae	Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu	Nozokomiyal enfeksiyonlar; alkolizm	Kapsül	Sefalosporinler, florokinolon
Legionella pneumophila	Lejyoner hastalığı (pnömoni), Pontiac ateşi (grip benzeri hastalık)	Su kaynaklı; yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda	C3b adhezin, sitotoksinler, fagolizozom füzyonundan kaçış	Makrolidler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin); alternatif tedavide florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin)
Moraxella catarrhalis	Kulak, göz ve solunum yolu enfeksiyonları	Çocuklar; solunum yolu yetmezliği olan hastalarda	Bilinmiyor	Sefalosporinler; amoksisilin/klavulanik asit
Proteus	İdrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonu	İdrar yollarında yapısal bozukluk olanlarda	Üreaz, "swarming" hareketi	Amoksisilin, trimetoprim-sülfametakzasol, sefalosporinler, florokinolonlar
Pseudomonas aeruginosa	Pulmoner; primer deri enfeksiyonu; idrar yolu enfeksiyonu; kulak veya göz enfeksiyonları; bakteriyemi	Nozokomiyal enfeksiyonlar	Kapsül; ekzotoksin A; Exo S; fosfolipaz C; elastaz	Genellikle kombine tedaviye gerek duyulur (aminoglikozid ile geniş spektrumlu sefalosporinler, piperasilin-tazobaktam veya karbapenem)
Salmonella enterica	Diyare, enterik ateş (Typi serovarı ile)	Kontamine gıda; bağışıklığı baskılanmış bireyler bakteriyemi için daha fazl risk altında	Tip III sekresyon sistemi; epiteliyal hücre invazyonu; makrofajlarda yaşama kabiliyeti	Basit diyare tedavisi taşıyıcılık süresini uzatabilir; enterik ateş için florokinolonlar
Serratia, Enterobacter	Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonu	Nozokomiyal enfeksiyonlar	Bilinmiyor	Karbapenem, piperasilin-tazobaktam
Shigella	Basilli dizanteri	Kontamine su veya gıda; kişiden kişiye yayılım	Tip III sekresyon sistemi; hücre içi yayalım; makrofaj apopitozunun indüklenmesi	Ampisilin, trimetoprim-sülfametakzasol; florokinolonlar
Stenotrophomonas maltophilia	Çok çeşitli lokal ve sistemik enfeksiyonlar	Nozokomiyal enfeksiyonlar	Bilinmiyor	Trimetoprim-sülfametakzasol
Streptobacillus moniliformis	Fare ısırığı hastalığı, Haverhill ateşi	Fare veya diğer küçük rodent ısırıkları; kontamine su veya gıda alımı	Bilinmiyor	Penisilin, doksisiklin

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış—devamı

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Aerob ve Fakültatif Anaerob Gram Negatif Basiller				
Vibrio chloreae	Ağır seyirli (ciddi) sulu diyare	Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklar ve erişkinlerde	Kolera toksin; toksin ile düzenlenen pilus (TCP); diğer toksinler; nörominidaz	Rehidrasyon; doksisiklin, trimetoprim-sülfametakzasol veya furozolidon hastalık süresini kısaltır
Vibrio parahaemolyticus	Sulu diyare	Deniz ürünleri kaynaklı salgınlar	Hemolizin/enterotoksin	Rehidrasyon
Vibrio vulnificus	Yara enfeksiyonları; primer septisemi	Kronik hastalığı veya önceden karaciğer hastalığı olan düşkün hastalar	Kapsül; çeşitli yıkım enzimleri	Florokinolon veya sefotaksim ile kombine edilmiş minosiklin; debridman
Anaeroblar				
Actinomyces	Aktinomikoz; servikofasiyal, torasik, abdominal, pelvik, santral sinir sistemi	Mukozal yüzeylerde (orofarinks, barsaklar, vajen) kolonizasyon	Bilinmiyor	Penisilin; alternatif olarak eritromisin, klindamisin
Bacteriodes fragilis	Karın, kadın genital sistemi, deri ve yumuşak dokularda polimikrobiyal enfeksiyonlar	Gastrointetinal sistemin normal elemanı	Polisakkarit kapsül; kısa zincirli yağ asitleri; katalaz; süperoksit dismutaz; hidrolitik enzimler	Metronidazol
Clostridium botulinum	Botulismus; gıda kaynaklı; bebek, yara	Çevrede (örn; toprak, su, kanalizasyon) ve insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde bulunur	Sporlar; botulinum toksini nörotransmitter asetilkolinin salınımını bloke eder	Solunum desteği; trivalan botulinum antitoksini kullanımı
Clostridium difficile	Antibiyotik ilişkili diyare; psedomembranöz enterokolit	İnsan gastrointestinal sistem ve kadın genital sisteminde kolonize; hastane ortamını kontamine eder; antibiyotik kullanımı	Spor; enterotoksin; sitotoksin	Kullanılan antibiyotiğin kesilmesi; metronidazol
Clostridium perfringens	Yumuşak doku enfeksiyonları: sellülit, faseit, myonekroz; besin zehirlenmesi; septisemi	Çevrede (örn; toprak, su, kanalizasyon) ve insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde bulunur	Spor; birçok toksin oluşturma ve hemolitik enzimler	Cerrahi girişim ve penisilin
Clostridium tetani	Tetanoz; jeneralize, lokalize, neonatal	Çevrede (örn; toprak, su, kanalizasyon) ve insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde bulunur	Spor; tetanospazmin inhibitör sinapsların nörotransmitterlerin salınımını bloke eder	Yara temizliği; pasif bağışıklık; tetanoz toksoidi ile aşılama
Propionobacterium acne	Akne; fırsatçı enfeksiyonlar (örn; prostetik cihazlar)	İnsanlarda deri ve mukozal yüzeylerde kolonize	Kısmen düşük vurulansı olan fırsatçı patojen	Akne benzoil peroksit+klindamisin veya eritromisin ile tedavi edilir
Anaplasma, Ehrlichia, Ricketsia, Coxiella, Mycoplasma, Chlamidya* ve *Chlamydophila				
Anaplasma phagocytophilum	Anaplasmozis (granülositik, ehrlihyozis)	Kene ısırığı ile bulaş (Ixodes)	Hücre içi yaşama ve üreme; oksidan kaynaklı hücre hasarı	Doksisiklin; rifampin alternatif tedavi olarak kullanılır
Chlamydophila pneumoniae	Pnömoni; kardiovasküler hastalık (?)	Çocuklar, genç erişkinler	Bilinmiyor	Makrolidler; florokinolonlar; tetrasiklinler

Devamı

Tablo 47–1. Bazı Etkenlere Genel Bakış—devamı

Organizma	Klinik Özellikler	Epidemiyolojik Özellikler	Virülans Faktörleri	Tedavi
Anaplasma, Ehrlichia, Ricketsia, Coxiella, Mycoplasma, Chlamydia* ve *Chlamydophila				
Chlamydophila psittaci	Pnömoni	Kuş ve sekresyonlarına maruziyet	Bilinmiyor	Makrolidler; tetrasiklinler
Chlamidya trachomatis	Trahom; neonatal konjunktivit ve pnömoni; üretrit; servisit; salpenjit; lenfogranüloma venerum	Gelişmekte olan ülkelerde trahom; doğum veya cinsel temas sırasında enfekte salgılara maruziyet	Bilinmiyor	Tetrasiklinler; makrolidler; florokinolonlar
Coxiella burnetti	Q ateşi: akut (ateş, baş ağrısı, döküntü, myalji, granülomatöz hepatit) ve kronik (endokardit, hepatik fonksiyon bozukluğu)	Enfekte kümes hayvanı ile maruziyet, primer olarak inhalasyon yolu ile alınır; ABD de nadir	Hücre içi yaşama ve çoğalma; çevrede yaşayabilmeyi sağlayan endospor benzeri yapı oluşturma; kronik hastalıkta immün kompleksler oluşturma	Doksisiklin; rifampinle beraber trimetoprim-sülfometokzasol
Ehrlichia chaffeensis	Monositik erlihyoz	Kene ısırığı ile bulaş (*Amblyomma*)	Hücre içi yaşama ve üreme; oksidan kaynaklı hücre hasarı	Doksisiklin; rifampin alternatif tedavi olarak kullanılır
Mycoplasma pneumoniae	Atipik pnömoni	Semptomatik hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha sık; hipogamaglobulinemili hastalarda ağır seyirli (ciddi) hastalık	P1 adhezin protein	Makrolidler; tetrasiklinler, florokinolonlar
Rickettsia rickettsii	Kayalık dağlar humması	Sıklıkla dağcılar ve dışarıda uzun zaman geçirenlerde; kene ısırığı ile bulaş (ABD de *Dermacento*'larda)	Hücre içi ve hücreden hücreye hızlı bulaş; oksidan yayılımı; oksidan kaynaklı hücre hasarı	Doksisiklin; florokinolonlar alternatif tedavi olarak kullanılır
Spiroketler				
Borrelia burgdorferi	Lyme hastalığı: eritema migrans; kardiyak, nörolojik veya romatolojik anormallikler	Kene ısırığı ile bulaş (*Ixodes*)	Yüzeye bağlanan proteinler	Oral penisilin; tetrasiklinler; seftriakson
Borrelia recurrentis	Epidemik tekrarlayan ateş	İnsan biti ile bulaş; hayvan konağı yok	Enfeksiyon sırasındaki antijenik varyasyon relapslara neden olur	Tetrasiklinler; eritromisin; Kloramfenikol; penisilin
Borrelia türleri	Epidemik tekrarlayan ateş	Kene ısırığı ile bulaş (*Ornithodoros);* rodent ve küçük memeliler rezervuar	Enfeksiyon sırasındaki antijenik varyasyon relapslara neden olur	Tetrasiklinler; eritromisin; Kloramfenikol; penisilin
Leptospira interrogans	Leptospirozis: hafif, viral hastalık benzeri hastalıktan çoklu organ yetmezliğine (Weil sendromu) kadar değişir	Rodent, köpek, çitlik hayvanları, vahşi hayvanların enfekte doku veya idrarları ile maruziyet ile bulaş	Deriye direkt invazyon ve dokularda çoğalma; immünkompleks glomerulonefriti	Penisilin; doksisiklin; ev hayvanları ve sürünün aşılanması
Treponema pallidum	Sifilis: primer, sekonder, tersiyer, konjenital	Konjenital veya cinsel yolla bulaş	Konakçı hücrelerine adhezyon; hyalurinidaz; antifagositik kılıf; primer olarak konakçı immün cevabı ile düzenlenen doku hasarı	Penisilin; tetrasiklinler; eritromisin

Tablo 47–2. İnsanlarda Hastalık İle İlişkili Bakteriler (Özet)

Etkilenen Sistem	Patojen
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	
Farenjit	***Streptococcus pyogenes***, Grup C Streptokoklar, *Arcanobacterium haemolyticum, Chlamydophila pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Mycoplasma pneumoniae, Francisella tularensis*
Sinüzit	***Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae***, **aerob, anaerob karışık**, ***Moraxella catarrhalis***, *Staphylococcus aureus*, grup A Streptokoklar, *Chlamydophila pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* ve diğer Gram negatif basiller
Epiglottit	*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*
Kulak Enfeksiyonları	
Eksternal Otit	***Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus***, grup A Streptokoklar
Otitis media	***Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis***, *Staphylococcus aureus*, grup A Streptokoklar, aerob ve anaerob karışık
Göz Enfeksiyonları	
Konjunctivit	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus aegyptius***, *Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa, Francisella tularensis, Chlamydia trachomatis*
Keratit	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa***, grup A Streptokoklar, *Proteus mirabilis* ve diğer *Enterobacteriaceae, Bacillus* türleri, *Neisseria gonorrhoeae*
Endoftalmi	***Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa***, koagülaz negatif Stafilokoklar, *Propionibacterium* türleri, *Corynebacterium* türleri
Plevra, Akciğer ve Bronş Enfeksiyonları	
Bronşit	***Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae***, *Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*
Ampiyem	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae***, **grup A Streptokoklar**, *Bacteroides fragilis, Klebsiella pneumoniae* ve diğer *Enterobacteriaceae, Actinomyces* türleri, *Nocardia* türleri, *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri
Pnömoni	***Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae*** **ve diğer Enterobacteriaceae**, *Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia* türleri, *Legionella* türleri, *Francisella tularensis, Bacteroides fragilis, Nocardia* türleri, *Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri, *Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii* ve birçok başka tür
İdrar Yolu Enfeksiyonları	
Sistit ve pyelonefrit	***Escherichia coli, Proteus mirabilis***, **diğer *Enterobacteriaceae***, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, grup B Streptokoklar, *Enterococcus* türleri, *Aerococcus urinae, Mycobacterium tuberculosis*
Böbrek taşı	***Proteus*** **türleri**, *Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae, Corynebacterium urealyticum, Staphylococcus saprophyticus, Ureaplasma urealyticum*
Böbrek absesi	***Staphylococcus aureus***, karışık aerob ve anaeroblar, *Mycobacterium tuberculosis*
Prostatit	***Escherichia coli***, *Klebsiella pneumoniae*, diğer *Enterobacteriaceae, Enterococcus* türleri, *Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri
İntraabdominal Enfeksiyonlar	
Peritonit	***Escherichia coli, Bacteroides fragilis*** **ve diğer türleri**, ***Enterococcus*** **türleri**, *Klebsiella pneumoniae*, diğer Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Fusobacterium* türleri, *Clostridium* türleri, karışık anaerobik koklar, *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis*
Diyaliz ilişkili peritonit	**Coagulase-negative *Staphylococcus***, *Staphylococcus aureus, Streptococcus* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium* türleri, *Escherichia coli* ve diğer *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* türleri

Devamı

Tablo 47–2. İnsanlarda Hastalık İle İlişkili Bakteriler (Özet)—devamı

Etkilenen Sistem	Patojen
Kardiyovasküler Enfeksiyonlar	
Endokardit	**Viridans Streptokoklar, koagülaz-negatif Stafilokoklar,** *Staphylococcus aureus,* HACEK grubu organizmalar, *Streptococcus pneumoniae, Abiotrophia* türleri, *Rothia mucilaginosa, Enterococcus* türleri, *Bartonella* türleri, *Coxiella burnetii, Brucella* türleri, *Erysipelothrix rhusiopathiae, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium* türleri
Myokardit	*Corynebacterium diphtheriae, Clostridium perfringens,* grup A Streptokoklar, *Borrelia burgdorferi, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Rickettsia rickettsii, Orientia tsutsugamushi*
Perikardit	*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri
Sepsis	
Genel sepsis	***Staphylococcus aureus,* koagülaz negatif Stafilokoklar, *Escherichia coli,*** *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Proteus mirabilis,* diğer *Enterobacteriaceae, Streptococcus pneumoniae* ve diğer türleri, *Enterococcus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa,* birçok diğer bakteri
Transfüzyon-ilişkili sepsis	**Koagülaz negatif Stafilokoklar,** *Staphylococcus aureus, Yersinia enterocolitica, Pseudomonas fluorescens* grup, *Salmonella* türleri, diğer *Enterobacteriaceae, Campylobacter jejuni* ve diğer türleri, *Bacillus cereus* ve diğer türleri
Septik tromboflebit	***Staphylococcus aureus, Bacteroides fragilis,*** *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa, Fusobacterium* türleri
Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	
Menenjit	**Group B Streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis,*** *Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Escherichia coli,* diğer *Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus,* koagülaz-negatif stafilokoklar, *Propionibacterium* türleri, *Nocardia* türleri, *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri, *Borrelia burgdorferi, Leptospira* türleri, *Treponema pallidum, Brucella* türleri
Ensefalit	*Listeria monocytogenes, Treponema pallidum, Leptospira* türleri, *Actinomyces* türleri, *Nocardia* türleri, *Borrelia* türleri, *Rickettsia rickettsii, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri
Beyin absesi	***Staphylococcus aureus, Fusobacterium* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, diğer anaerobik koklar,** *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa,* viridans Streptokoklar, *Bacteroides* türleri, *Prevotella* türleri, *Porphyromonas* türleri, *Actinomyces* türleri, *Clostridium perfringens, Listeria monocytogenes, Nocardia* türleri, *Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri
Subdural ampiyem	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,*** grup B Streptokoklar, *Neisseria meningitidis,* karışık aerob ve anaeroblar
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	
Impetigo	**Grup A Streptokoklar, *Staphylococcus aureus***
Folikülit	***Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa***
Fronkül ve karbonkül	***Staphylococcus aureus***
Paronişi	***Staphylococcus aureus,* grup A Streptokoklar,** *Pseudomonas aeruginosa*
Erizipel	**Grup A Streptokoklar**
Sellülit	**Grup A Streptokoklar, *Staphylococcus aureus,*** *Haemophilus influenzae,* birçok diğer bakteri
Nekrotizan sellülit ve faseit	**Grup A Streptokoklar, *Clostridium perfringens*** ve diğer türleri, *Bacteroides fragilis,* diğer anaeroblar, *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa*
Basiler anjiomatoz	***Bartonella henselae, Bartonella quintana***

Tablo 47–2. İnsanlarda Hastalık İle İlişkili Bakteriler (Özet)—devamı

Etkilenen Sistem	Patojen
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	
Yanık enfeksiyonu	***Pseudomonas aeruginosa***, *Enterobacter* türleri, *Enterococcus* türleri, *Staphylococcus aureus*, grup A Streptokoklar, birçok diğer bakteri
Isırık yaraları	***Eikenella corrodens, Pasteurella multocida***, *Pasteurella canis*, *Staphylococcus aureus*, grup A Streptokoklar, karışık aerob ve anaeroblar, bir çok gram negatif basil
Cerrahi yara	***Staphylococcus aureus***, koagülaz negatif stafilokok, grup A ve B streptokoklar, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium* türleri, birçok diğer bakteriler
Travmatik yara	***Bacillus* türleri, *Staphylococcus aureus***, grup A Streptokoklar, birçok gram negatif basil, hızlı üreyen mikobakteriler
Gastrointestinal Enfeksiyonlar	
Gastrit	***Helicobacter pylori***
Gastroenterit	***Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Campylobacter jejuni* ve diğer türleri**, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, diğer *Vibrio* türleri, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* (ETEC, EIEC, EHEC, EPEC, diğers), *Edwardsiella tarda*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas* türleri, *Plesiomonas shigelloides*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*
Besin zehirlenmesi	***Staphylococcus aureus, Bacillus cereus***, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*
Proktit	***Neisseria gonorrhoeae***, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*
Kemik ve Eklem Enfeksiyonları	
Osteomyelit	***Staphylococcus aureus, Salmonella* türleri**, *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri, β-hemolitik Streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ve diğer *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, birçok az rastlanan bakteri
Artrit	***Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae***, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* türleri, *Pasteurella multocida*, *Mycobacterium* türleri
Protez kaynaklı enfeksiyonlar	***Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif Stafilokoklar**, grup A Streptokoklar, viridans streptokoklar, *Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, diğer anaerobik koklar
Genital Enfeksiyonlar	
Genital ülserler	***Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi***, *Chlamydia trachomatis*, *Francisella tularensis*, *Klebsiella granulomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*
Üretrit	***Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis***, *Ureaplasma urealyticum*
Vajinit	***Mycoplasma hominis, Mobiluncus* türleri, *Gardnerella vaginalis***
Servisit	***Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis***, *Neisseria meningitidis*, grup B Streptokoklar, *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces* türleri
Granülomatöz Enfeksiyonlar	
Genel	***Mycobacterium tuberculosis* ve diğer türleri, *Nocardia* türleri, *Treponema pallidum***, *Treponema carateum*, *Brucella* türleri, *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*, *Burkholderia pseudomallei*, *Actinomyces* türleri, *Bartonella henselae*, *Tropheryma whippelii*, *Chlamydia trachomatis*, *Coxiella burnetii*

EHEC, enterohemorajik E. coli; *EIEC, enteroinvazif* E. coli; *EPEC, enteropatojenik* E. coli; *ETEC, enterotoksik* E. coli; *HACEK organizmaları*, Haemophilus influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens *ve* Kingella kingae.
Koyu renk ile yazılan organizmalar en sık görülen patojenlerdir.

Tablo 47–3. Gıda Kaynaklı Hastalık İlişkili Seçilmiş Bakteriler

Organizma	İlişkili Gıda
Aeromonas türleri	Et, süt ürünleri,
Bacillus cereus	Kızarmış pirinç, et, sebze
Brucella türleri	Pastörize olmayan süt ürünleri, et
***Campylobacter* türleri**	Kümes hayvanları, pastörize süt ürünleri
Clostridium botulinum	Sebze, meyve, balık, bal
Clostridium perfringens	Sığır eti, kümes hayvanları, domuz, et suyu
Escherichia coli	
Enterohemorajik	Sığır eti, pastörize edilmemiş süt, meyve suyu
Enterotoksijenik	Marul, meyve, sebze
Enteroinvazif	Marul, meyve, sebze
Francisella tularensis	Tavşan eti
Listeria monocytogenes	Pastörize edilmemiş süt ürünleri, lahana salatası, kümes hayvanları, soğuk et
Plesiomonas shigelloides	Deniz ürünleri
***Salmonella* türleri**	Kümes hayvanları, pastörize edilmemiş süt ürünleri
***Shigella* türleri**	Yumurta, marul
Staphylococcus aureus	Domuz eti, kümes hayvanları, yumurtalı pastalar
Grup A Streptokok	Yumurtalı yemekler
Vibrio cholerae	Kabuklu deniz hayvanı
Vibrio parahaemolyticus	Kabuklu deniz hayvanı
Vibrio vulnificus	Kabuklu deniz hayvanı
Yersinia enterocolitica	Pastörize edilmemiş süt ürünleri, domuz

Koyu renk ile yazılmış olanlar ABD'de en sık karşılaşılan gıda kaynaklı patojenlerdir (Morb Mortal Wkly Rep 56:336-339, 2007).

Tablo 47–4. Su Kaynaklı Hastalık İlişkili Seçilmiş Bakteriler

Organizma	Hastalık
Aeromonas türleri	Gastroenterit, yara enfeksiyonu, septisemi
Campylobacter türleri	Gastroenterit
Escherichia coli	Gastroenterit
Francisella tularensis	Tularemi
***Legionella* türleri**	Solunum hastalık
Leptospira türleri	Sistemik hastalık
Mycobacterium marinum	Kütenöz enfeksiyon
Plesiomonas shigelloides	Gastroenterit
***Pseudomonas* türleri**	Dermatit
Salmonella türleri	Gastroenterit
Shigella türleri	Gastroenterit
***Vibrio* türleri**	Gastroenterit, yara enfeksiyonu, septisemi
Yersinia enterocolitica	Gastroenterit

Koyu renk ile yazılmış olanlar ABD'de en sık karşılaşılan su kaynaklı patojenlerdir (Morb Mortal Wkly Rep 55:1-30, 2006).

Tablo 47–5. Artropod İlişkili Hastalıklar

Arthropod	Organizma	Hastalık
Kene	*Anaplasma phagocytophilum*	İnsan anaplazmozu (insan granülositik erlihyozu)
	Borrelia burgdorferi	Lyme hastalığı
	Borrelia garinii	Lyme hastalığı
	Borrelia afzelii	Lyme hastalığı
	Borrelia, diğer türleri	Endemik tekrarlayan ateş
	Coxiella burnetii	Q ateşi
	Ehrlichia chaffeensis	İnsan monositik erlihyozu
	Ehrlichia ewingii	Köpek granülositik erlihyozu
	Francisella tularensis	Tularemi
	Rickettsia rickettsii	Kayalık Dağlar humması
Pire	*Rickettsia prowazekii*	Sporadik tifüs
	Rickettsia typhi	Murin tifüs
	Yersinia pestis	Veba
Bit	*Bartonella quintana*	Trench ateşi
	Borrelia recurrentis	Epidemik tekrarlayan ateş
	Rickettsia prowazekii	Epidemik tifüs
Akar	*Rickettsia akari*	Rickettsi çiçeği
	Orientia tsutsugamushi	Çalılık tifüsü
Tatarcık	*Bartonella bacilliformis*	Bartonellozis (Carrión disease)

Kaynakça

Borriello P, Murray P, Funke G, (eds): Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections: Bacteriology, 10th ed. London, Hodder, 2005.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Kasper D, et al. (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2004.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. New York, Churchill Livingstone, 2005.

Murray P, Shea Y: Pocket Guide to Clinical Microbiology, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2004.

Murray PR, et al. (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

KISIM VI

Viroloji

48

Viral Patogenez Mekanizmaları

Çeviren: Çakır Güney

Virüsler vücudun doğal bariyerlerini geçip, immün cevaptan kurtulduktan sonra ya önemli dokuların (örn. beyin) hücrelerini öldürerek ya da zarar verici immünite ve yangısal cevabı tetikleyerek hastalığa neden olurlar. Viral bir enfeksiyonun sonucunu; virüsün tabiatı, konak virüs ilişkisi ve konağın enfeksiyona olan cevabı belirler (Kutu 48-1). En iyi tedavi immün cevapla alınır fakat bazen immün cevap viral bir enfeksiyonun patogenezine de katkıda bulunabilir. Virüsün hedeflediği dokular hastalığın seyrini ve semptomlarını belirler. Virüsün suşu, inokülüm miktarı ve enfekte kişinin genel sağlık durumu gibi viral ve konak faktörleri de hastalığın şiddetine etki eder. Enfekte kişinin enfeksiyonu kontrol eden immün cevap yeteneği hastalığın şiddetini ve süresini belirler.

Karaciğerde hepatit, üst solunum yolunda nezle, santral sinir sisteminde ensefalit gibi spesifik bazı hastalıklar geniş bir doku **tropizmine** (tercihine) sahip çeşitli virüsler tarafından meydana getirilebilir. Diğer yandan spesifik bir virüs farklı birçok hastalıklara neden olabilir veya semptomsuz seyredebilir. Örneğin, herpes simplex virus (HSV) tip 1 (HSV-1) etkilediği dokuya göre; gingivostomatit, farenjit, herpes labialis (uçuk), genital herpes, ensefalit veya keratokonjunktivite neden olabildiği gibi hiç hastalık da oluşturmayabilir. Normalde iyi huylu olan bu virüs yeni doğan ya da immün yetmezliği olanlarda yaşamı tehdit edebilir.

Birçok virüs; viral replikasyonu, viral bulaşmayı, virüsün hedef dokulara ulaşması ve tutunmasını veya virüsün konak savunmasından ve immün rezolüsyondan kaçabilmesini sağlayan aktiviteleri (**virülans faktörlerini**) kodlar (Bölüm 12). Bu virülans faktörleri virüsün doku kültürlerinde çoğalması için gerekli olmayabilir fakat patogenezi ya da konakta virüsün varlığını sürdürmesi için gereklidir. Virülans faktörlerinin kaybı virüsün zayıflatılmasına (**atenüasyonuna**) neden olur. Birçok canlı virüs aşıları zayıflatılmış (atenü) virüs suşlarıdır.

Bu bölümdeki tartışma viral hastalığın hücresel (sitopatogenez), konaksal (hastalığın oluşu), ve toplumsal (epidemiyoloji ve kontrol) yönlerini ele almaktadır. Antiviral immün cevap da burada ve Bölüm 12 de tartışılmıştır.

Viral Hastalıkta Temel Basamaklar

Vücuttaki viral hastalık tam olarak benzer şekilde hücredeki viral replikasyon gibi belirli basamaklarla ilerler (Şekil 48-1A). Bu basamaklar Tablo 48-2'de verilmiştir.

İnkübasyon dönemi belirtisiz (**asemptomatik**) olabildiği gibi bu dönemde ateş, baş ve vücut ağrıları veya üşüme gibi özgül olmayan ve **prodromal** belirtiler olarak ifade edilen erken semptomlar da gelişebilir. Virüs ve muhtemelen immün sistemin neden olduğu doku hasarı ve sistematik etkiler hastalığın semptomlarının oluşmasına neden olur. Bu semptomlar vücuttaki harabiyetin düzeldiği **konvelasan** dönemi süresince devam edebilir. Kişiler genellikle bu virüsle gelecekteki benzer karşılaşmalarda koruyucu olacak bir immün bellek geliştirirler.

Hedef Dokunun Enfeksiyonu

Virüs organizmaya derideki çatlaklardan (kesik, ısırık, enjeksiyon) veya vücudun dışa açılan yerlerindeki (göz, solunum yolu, ağız, genital ve gastrointestinal yol) mukoepitelyal membranlardan girer. Deri, enfeksiyona karşı mükemmel bir koruyucudur. Gözyaşı, mukus, kirpikli epitel, mide asidi, safra ve immünglobulin-A vücudun dışa açılan yerlerini korur. *Viral enfeksiyonların bulaşmasında en yaygın yol inhalasyondur.*

Virüs vücuda giriş yerindeki, viral reseptör bulunduran ve uygun biyosentez mekanizmalarına sahip hücrelerde replike olur. Birçok virüsün enfeksiyonu oral mukoza veya üst solunum yolunda başlar. Hastalık bulguları ilk enfeksiyon yerindeki viral replikasyona eşlik edebilir. Virüs giriş yerinde replike olabilir, burada kalabilir veya kan dolaşımı, mononükleer fagositler ve

Kutu 48-1. Viral Hastalık Belirleyicileri

Hastalığın Doğası

Hedef doku
Virüsün giriş yeri
Hedef dokulara virüsün ulaşması
Virüsün doku tercihi
Viral replikasyon için hücrelerin uygunluğu (permisif)
Viral patojen (suş)

Hastalığın Şiddeti

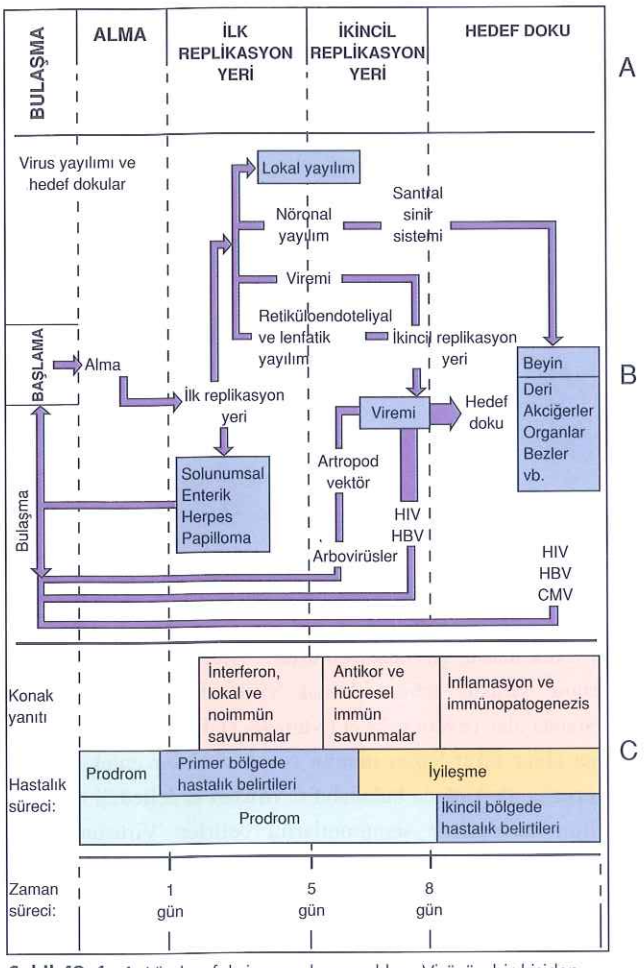
Virüsün sitopatik yeteneği
İmmün durum
İmmün sistemin yeteneği
Virüse karşı önceki immünite
İmmünopatoloji
Virüsün inokülüm miktarı
Enfeksiyonun iyileşmesinden önce geçen süre
Kişinin genel sağlığı
Beslenme
İmmün durumu etkileyen diğer hastalıklar
Kişinin genetik yapısı
Yaş

lenfatik sistem ya da nöronlar aracılığı ile diğer dokulara yayılabilir (Şekil 48-1B).

Kan dolaşımı ve lenfatik sistem vücuttaki virüsün başlıca taşınma yollarıdır. Virüs doku harabiyetinin ardından makrofajlar aracılığı ile orofarinks, gastrointestinal sistem, vajina veya anüsün mukoepitelyal hücrelerini geçerek buralara ulaşır. Birçok enterik virüsler (pikornavirüsler ve reovirüsler) virüsün yerleştiği lenfatik sistemin peyer plaklarındaki M hücrelerindeki reseptörlere bağlanır.

Kan ile virüsün taşınmasına **viremi** denir. Virüs plazmada serbest olabildiği gibi lenfosit veya makrofajlarla ilişkili olarak da bulunabilir. Fagositik makrofajlar tarafından alınan virüsler inaktive edilebilir, replike olabilir ya da diğer dokulara taşınabilir. Makrofajlar, damar endotelleri veya karaciğerde bir virüsün replikasyonu enfeksiyonun şiddetlenmesine neden olabildiği gibi **ikinci bir vireminin** gelişmesini de başlatabilir. Birçok olguda ikinci viremi virüsün **hedef dokulara** (örn. karaciğer, beyin, deri) ulaşmasından ve semptomların ortaya çıkmasından önce görülür.

Virüsler (1) kan dolaşımından (örn. arboensefalit virüsleri), (2) enfekte beyin ve omurilik zarları veya beyin omurilik sıvılarından, (3) enfekte makrofaj göçü aracılığı ile veya (4) periferal ve sensoriyal (olfactory) nöronların enfeksiyonu ile santral sinir sistemine veya beyine ulaşır. Meninksler de viremiyle yayılan birçok virüsün girişine uygun olup bu şekilde de nöronlara ulaşım sağlanabilir. Herpes simplex, varicella-zoster ve rabies (kuduz) virüsleri ilk olarak mukoepitelyum, deri veya kasları enfekte eder sonradan periferal nöronlar aracılığı ile santral sinir sistemine ve beyine taşınır.



Şekil 48–1. A, Viral enfeksiyonun basamakları. Virüsün bir kişiden ayrılması, diğer kişi tarafından alınması, replike olması ve giriş yerinde primer bir enfeksiyon başlatması. Virüslere göre farklılıklar göstermekle beraber, vücudun bir yerinden diğer yerine yayılır ve sonuçta hastalığa özgü hedef dokuya ulaşır. B, gösterildiği gibi alınma ile siklüs başlar ve yeni virüs serbest kalıncaya kadar işlem devam eder. Kalın oklar orijinal virüs inokülümünün replikasyonla çoğalma derecesini gösterir. Kutular bir yeri veya semptomların nedenini gösterir. C, Viral enfeksiyon süresi. Semptomlar ve immün yanıt süreleri viral enfeksiyonun basamakları ile uyumludur ve primer yerdeki veya diğer yere (ikinci yer) yayıldıktan sonra neden olunan semptomlara bağlıdır. CMV cytomegalovirus, HBV hepatitis B virus, HIV human immunodeficiency virus.

Kutu 48-2. Viral hastalıkların seyri

1. Virüsün **alınması** (vücuda giriş)
2. Giriş yerinde enfeksiyonun başlaması
3. Doğal korunma
4. Virüsün çoğalıp, ikinci yere ulaşması için **inkübasyon dönemi**
5. Hastalığa özgü bulgulara neden olan **hedef dokudaki** çoğalma
6. Hastalığı sınırlayan ya da oluşumuna katkıda bulunan **immün yanıtların** oluşması
7. Dokularda çoğalan virüsün diğer insanlara **bulaşması** için serbest kalması
8. **İyileşme** veya **persistan enfeksiyon/kronik hastalığın oluşması**

Viral Patogenez

Sitopatogenez

Bir hücrenin bir virüsle enfeksiyonu aşağıda görüldüğü gibi üç farklı şekilde sonuçlanır (Kutu 48–3 ve Tablo 48–1):

1. Enfeksiyon gelişmez (abortif enfeksiyon)
2. Hücre ölümü (litik enfeksiyon)
3. Hücre ölmeksizin replikasyon (persistan enfeksiyon)

Abortif enfeksiyona yol açan viral mutantlar çoğalamaz ve sonuçta kaybolurlar. Persistan enfeksiyonlar; (1) **kronik** (litik olmayan, prodüktif), (2) **latent** (sınırlı sayıda makromolekül sentezi var fakat virüs sentezi yok), (3) **rekürrent** (tekrarlayan) veya (4) **transforming** (ölümsüzleştirme) şeklindedir.

Enfeksiyonun şeklini hedef hücre ve virüsün özellikleri belirler. **Nonpermisif** (uygun olmayan) bir hücre; virüs için gerekli bir reseptörden, önemli enzim yolaklarından ve transkripsiyonel aktivatörlerden yoksun olabilir veya bazı virüs tiplerinin ya da suşlarının replikasyonuna müsaade etmeyen bir antiviral mekanizmaya sahip olabilir. Örneğin, nöronlar ve çoğalmayan hücreler bir DNA virüsünün replikasyonunu destekleyen mekanizma ve substratlardan yoksundur. Bu hücreler aynı zamanda, mRNA'lar üzerinde ribozomların toplanmasını engellemek için elF2α'yı (uzatma başlama faktörü 2 alfa) fosforilleyerek hücre içindeki protein sentez miktarını kısıtlayabilir. Bu koruma, virüs üretimi için gereken yoğun miktardaki protein sentezi ile veya çift iplikli replikatif RNA ile indüklenen interferon-α (IFN-α) veya interferon-β (IFN-β) aktivasyonu ile tetiklenebilir. Herpesvirüsler ve bazı diğer virüsler fosforilasyon enzimlerini (protein kinaz R) inhibe ederek veya elF2α'daki fosfatı uzaklaştıran hücresel bir protein fosfotazı aktive ederek bu olayı engeller. Diğer bir örnek, retrovirüslerin cDNA hipermutasyon inaktivasyonuna neden olan APOBEC3 enzimidir. İnsan immün yetmezlik virüsünün viral enfektivite faktör proteini (vif) APOBEC3'ün yıkımını teşvik ederek bu engellemenin üstesinden gelir.

Kutu 48-3. Viral Patogenezin Belirleyicileri

Hedef Doku İle Virüsün Etkileşimi
Virüsün hedef dokuya ulaşması
Vücutta virüsün stabilitesi
Isı
Gastrointestinal sistemin asit ve safrası
Deri ya da mukoz epiteliyal hücreleri geçebilme yeteneği (örn. gastrointestinal sistemden kan dolaşımına geçebilme)
Viremi kabiliyeti
Retiküloendotelyal sistemde yayılma yeteneği
Hedef dokular
Viral tutunma proteinlerin özgüllüğü
Özgül reseptörlerin ekspresyonu
Virüsün Sitopatolojik Aktivitesi
Hücrede viral replikasyon etkinliği
Replikasyon için optimum ısı
Replikasyon için hücrelerin üretime yatkınlığı
Sitotoksik viral proteinler
Hücrenin makromolekül sentezinin inhibisyonu
Viral proteinler ve yapıların (inklüzyon cisimleri) birikimi
Hücre metabolizmasının değişimi (örn. hücrelerin ölümsüzleşmesi)
Konağın Koruyucu Cevapları
Antijene-nonspesifik antiviral cevaplar
İnterferon
Doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar
Antijene-spesifik immün cevaplar
T-hücre cevapları
Antikor cevapları
İmmün cevaptan viral kaçış mekanizmaları
İmmünopatoloji
İnterferon: grip benzeri sistemik semptomlar
T-hücre cevapları: geç tip hipersensitivite
Antikor: kompleman, antikor bağımlı hücresel sitotoksisite, immün kompleks
Diğer yangısal cevaplar

Tablo 48-1. Hücresel Düzeyde Viral Enfeksiyon Tipleri

Tipi	Virüs üretimi	Hücrenin Durumu
Abortif (eksik)	–	Değişim yok
Sitolitik	+	Hücre ölümü
Persistan		
Prodüktif (Üretken)	+	Yaşlanma
Latent	–	Değişim yok
Transforming		
DNA virüsleri	–	Ölümsüzleşme
RNA virüsleri	+	Ölümsüzleşme

Permisif bir hücre virüsün tüm replikasyon kademelerini destekleyen biyosentetik mekanizmaları (örn. transkripsiyon faktörleri, posttranslasyon sonrası görev yapan enzimler) sağlar. **Semipermisif bir hücrede** virüsün replikasyonu yetersiz olabilir veya hücreler viral replikasyon kademelerinin hepsini değil de bazılarını destekleyebilir.

Virüsün replikasyonu; hücrelerde sitolize veya hücrelerin görünümlerinde, fonksiyonel özelliklerinde ve antijenik yapısında farklılaşmalara neden olan değişimleri başlatabilir. Hücredeki etkiler, makromoleküler sentezi virüsün ele geçirmesinden, viral protein veya partiküllerin birikmesinden, hücresel yapıların modifikasyonu veya yıkımından veya hücresel fonksiyonların manüplasyonundan kaynaklanır (Tablo 48–2).

Litik Enfeksiyonlar

Litik enfeksiyon, virüs replikasyonu nedeniyle hedef hücrenin ölümü ile sonlanan enfeksiyonlardır. Bazı virüsler hücresel makromoleküler sentezi önleyerek ya da yıkıcı enzim ve toksik

Tablo 48-2. Viral Sitopatogenezin Mekanizmaları

Mekanizmalar	Örnekler
Hücresel protein sentezinin inhibisyonu	Poliovirüs'ler, Herpes simpleks virüs, togavirüs'ler, poksvirüs'ler
Hücresel DNA'nın inhibisyon ve yıkımı	Herpesvirüs'ler
Hücre membran yapısının değişimi	Zarflı virüsler
Glikoprotein çıkıntı	Zarflı virüsler
Sinsitya oluşumu	Herpes simpleks virüs, varisella-zoster virüs, paramksovirüs'ler, insan immün yetmezlik virüsü
Hücre şeklinin bozulması	Zarfsız virüs'ler (birikimi), herpes simpleks virüs
Geçirgenlik	Togavirüs'ler, herpesvirüs'ler
İnklüzyon Cisimcikleri	**Örnekler**
Negri cisimcikleri (intrasitoplazmik)	Kuduz
Owl eye (intranükleer)	Sitomegalovirüs
Cowdry tip A (intranükleer)	Herpes simpleks virüs, Subakut Sklorezan Panensafalit (kızamık virüsü)
İntranükleer bazofilik	Adenovirüs'ler
İntrastoplazmik asidofilik	Poksvirüs'ler
Perinükleer sitoplazmik asidofilik	Reovirüs'ler
Viryon komponentlerinin toksitesi	Adenovirüs fiberleri, reovirüs NSP4 proteinleri

proteinler üreterek hücresel gelişim ve onarımı engeller. Örneğin, HSV ve diğer virüsler messenger RNA (mRNA) ve hücresel deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe eden proteinler üretir. Ayrıca viral genomun replikasyonuna substrat sağlamak için konak DNA'larını parçalayan diğer proteinleri sentezletirler. Hücresel protein sentezi aktif olarak (örn. poliovirüsler hücresel 5'-kepli mRNA'ların translasyonunu inhibe eder) ya da pasif olarak durdurulabilir (örn. ribozomlar için yarışan daha çok viral mRNA üreterek) (Bölüm 4).

Hücre içinde virüsün replikasyonu, viral komponentlerin ve progeni virüsün birikmesi hücrelerin yapı ve fonksiyonlarını ya da lizozomlarını bozarak, hücre ölümüne neden olur. Hücre yüzeyinde viral antijenlerin ekspresyonu ve hücre iskeletinin harabiyeti hücreler arası iletişimi ve hücrelerin görünümlerini immün sitoliz için bir hedef hücreye dönüştürebilir.

Virüs enfeksiyonu veya sitolitik immün cevaplar enfekte hücrede **apoptosisi** uyarabilir. Apoptosis, tetiklendiği zaman, hücrenin intiharına neden olan önceden programlanmış olaylar zinciridir. Bu süreç hücreden virüsün serbest kalmasını kolaylaştırabilir ama aynı zamanda da viral "imalathaneleri" yıkarak üretilen virüs miktarını da sınırlar. Sonuç olarak; *birçok virüs (örn. herpesvirüs, adenovirüs, hepatit C virüsü) apoptosisi baskılayan yöntemler kodlar.*

Bazı paramiksovirüsler, herpesvirüsler ve retrovirüslerin glikoproteinlerinin hücre yüzeyinde ekspresyonu **sinsitya** olarak adlandırılan ve komşu hücrelerin kaynaşmasıyla meydana gelen çok çekirdekli dev hücre oluşumunu tetikler. Hücreler arası kaynaşma Sendai virüs ve diğer paramiksovirüslerde yeni protein sentezi olmadan gerçekleşebildiği gibi, HSV enfeksiyonlarındaki gibi yeni protein sentezlerini de gerektirebilir. Sinsitya oluşumu hem virüsün hücreden hücreye yayılımını kolaylaştırır hem de antikorlardan korunmayı sağlar. Sinsitya hassas ve lizise duyarlı olabilir. Sinsitya aynı zamanda hücre ölümüne neden olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile oluşan enfeksiyonlarda da oluşabilir.

Bazı viral enfeksiyonlar hedef hücrelerin görünüm ve özelliklerinde karakteristik değişikliklere neden olurlar. Örneğin, kromozomal hatalar ve harabiyetler olabilir ve bunlar histolojik boyalarla saptanabilirler (örn. HSV ve adenovirüsle enfekte hücrelerde nükleer membranın çevresinde kromatin). Ayrıca nükleus veya sitoplazmada **inklüzyon cisimcikleri** diye adlandırılan yeni, boyanabilen yapılar ortaya çıkabilir. Bu yapılar virüsün membran veya kromozomal yapılarda oluşturduğu değişikler sonucu olabilir veya viral replikasyon yerlerini ve viral kapsidin birikim yerlerini de gösterebilir. İnklüzyon cisimciklerinin yapısı ve yerleşim yerleri belirli viral enfeksiyonlar için karakteristik olduğu için bu cisimciklerin görülmesi laboratuvar tanısını kolaylaştırır (Tablo 48-2). Viral enfeksiyonlar aynı zamanda vakuolizasyona, hücrelerin yuvarlaklaşmasına veya hasta hücrelere özgü olan diğer nonspesifik bazı histolojik değişikliklere de neden olabilir.

Litik Olmayan Enfeksiyonlar

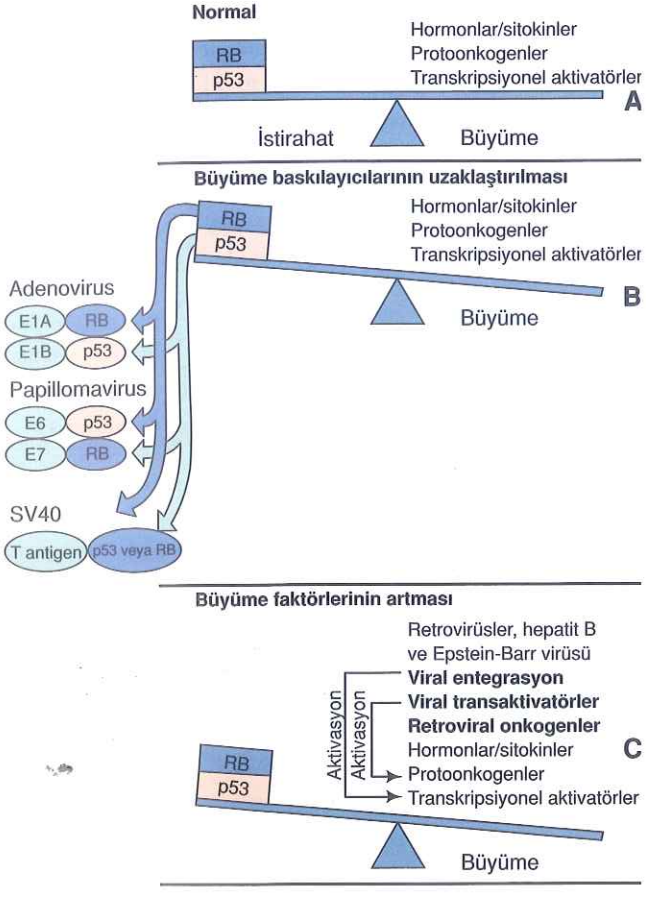
Persistan enfeksiyonlar virüsün öldürmediği enfekte hücrelerde görülür. Bazı virüsler plazma membranından ekzositozla veya tomurcuklanma yoluyla (çoğu zarflı virüsler) nazik bir şekilde serbest bırakıldığı için sürekli üretken enfeksiyonlara neden olurlar.

Latent enfeksiyon; viral genlerin tamamının transkribe edilmediği veya kısmen edildiği bir DNA virüsü enfeksiyonu sonucu meydana gelir. Latent bir virüs tarafından ihtiyaç duyulan spesifik transkripsiyon faktörleri sadece spesifik dokularda, istirahat halinde olmayıp çoğalmakta olan hücrelerde veya hormon ya da sitokin indüksiyonu sonrasında eksprese edilebilir. Örneğin, HSV en erken viral genlerin transkripsiyonu için ihtiyaç duyulan nükleer faktörlerin olmadığı nöronlarda latent enfeksiyon yapar, fakat stres ve diğer uyaranlar viral replikasyon için bu hücreleri aktive edebilir.

Onkojenik Virüsler

Bazı DNA virüsleri ile retrovirüsler, aynı zamanda kontrolsüz hücre çoğalmasını uyararak hücre **transformasyonuna** veya ölümsüz hücrelerin oluşmasına (**immortalizasyon**) neden olabilen persistan enfeksiyonlar yaparlar (Şekil 48–2). Yaşlanmaksızın üremeye devam etme, hücre morfoloji ve metabolizmasında değişiklikler, hücrenin üreme hızı ve şeker transportunda artış, kontakt inhibisyonun kaybolması, süspansiyon ortamlarda üreme yeteneği veya yarı katı agarda koloniler oluşturma, transforme hücrelerin özelliklerindendir.

Farklı **onkojenik** virüsler farklı mekanizmalarla hücreleri ölümsüzleştirirler. Bu virüsler (1) çoğalmayı stimüle eden genleri sağlayarak ya da aktive ederek, (2) doğasında bulunan hücre çoğalmasını ya da DNA sentezini kısıtlayan frenleme mekanizmalarını yok ederek veya (3) apoptosisi önleyerek, hücreleri ölümsüzleştirebilirler. DNA virüsleri ile hücrelerin ölümsüzleştirilmesi sadece bazı viral genlerin eksprese edildiği fakat virüs üretmeyen semipermisif hücrelerde olur. Viral DNA, geç mRNA, geç proteinler veya virüsün sentezi hücre ölümüne neden olarak ölümsüz hücrelerin oluşmasına engel olur. Birçok onkojenik DNA virüsleri konak hücre kromozomuna entegre olur. Papillomavirus, SV40 virüs ve adenovirüs, p53 ve retinoblastoma gen ürünü (RB) gibi hücre üremesini düzenleyen proteinleri bağlayan ve inaktive eden proteinleri kodlar, böylece hücre üremesindeki fren ortadan kalkar. p53 ün kaybı aynı zamanda hücreleri mutasyona çok daha duyarlı kılar. EBV hücre çoğalmasını uyararak (bir B-hücre mitojeni olarak) ve hücrenin *bcl-2* onkogeninin ekspresyonunu arttırarak B hücrelerini ölümsüzleştirir ve bu da programlanmış hücre ölümlerini (apoptosis) önler.



Şekil 48–2. Viral transformasyon ve immortalizasyon mekanizmaları (A) Hücre çoğalması dış ve iç çoğalma aktivatörleriyle (hızlandırıcı) p53 ve RB gen ürünü (frenleyici) gibi çoğalma baskılayıcıları arasındaki bir dengenin sürdürülmesi ile kontrol edilir. (B) Onkojenik virüsler, frenleri ortadan kaldırarak veya (C) akselatörlerin etkilerini artırarak bu dengeyi değiştirirler.

Retrovirüsler (RNA virüsleri) onkogenez için iki yol kullanırlar. Bazı onkovirüsler, hücre çoğalmasını kontrol eden hücresel proteinlerle [örn. growth-factor sinyal akışı bileşikleri (reseptörler, G proteinleri, protein kinase) veya çoğalmayı düzenleyen transkripsiyon faktörleri] eşdeğer olan **onkogen** proteinleri (örn. *sis, ras, src, mos, myc, jun, fos*) kodlarlar. Bu onkogen ürünlerinin değişmiş fonksiyonları veya aşırı üretimleri hücre çoğalmasını uyarır. Bu onkojenik virüsler hızlı bir şekilde tümör oluşumuna neden olurlar. *Henüz, bu tipin insan retrovirüsü tanımlanmamıştır.*

İnsan T-hücre lenfotrofik virüs tip1 (HTLV–1), lökomogenez mekanizmalarını ustaca kullanan tek insan onkojenik retrovirüsü olarak tanımlanmıştır. Bu virüs çoğalmayı uyaran sitokinlerin de (örn. interlökin-2) dâhil olduğu gen ekspresyonunu **transaktive** eden bir protein (**tax**) kodlar. Bu da onkogenesis oluşumundaki ikinci yaklaşımdır. Hücresel çoğalmayı uyaran bir genin yakın bir yerine HTLV-1'in DNA kopyalarının entegrasyonu, güçlü viral hızlandırıcı ve promotör olan ve viral genomun her birinin sonunda kodlanan dizilerin (LTR dizileri) etkisiyle bu genin aktive olmasına neden olabilir. *Enfeksiyondan 20-30 yıl sonra ortaya çıkan HTLV-1 ile ilişkili lösemiler* ***yavaş gelişir***. Retrovirüsler tarafından immortalize veya transforme olan hücreler virüs üretmeye devam eder.

Bazı virüsler tümör oluşumunu dolaylı olarak başlatabilir. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) direkt onkogenez mekanizmalarına sahiptirler; aynı zamanda her iki virüs de doku onarımını gerektiren persistan enfeksiyonlar yaparlar. Karaciğer hücresinin üreme ve onarımının sürekli uyarılması tümör oluşumuna neden olan mutasyonları teşvik edebilir. Human herpesvirüs 8 (HHV8), kodladığı büyüme-arttırıcı sitokinleri yoluyla kaposi sarkomunun gelişimini destekler. Bu hastalık çoğunlukla kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda görülür.

Viral transformasyon, onkogenez ve tümör oluşumu için ilk basamaktır, ancak tek başına yeterli değildir. Ölümsüz hücrelerde zamanla normal hücrelerden daha fazla mutasyonlar ve kromozomal değişiklikler birikerek tümör hücrelerinin gelişimini hızlandırır. Ölümsüzleşen hücreler tümör oluşumunu arttıran kofaktörler ve tümör teşvikçilerine (örn. phorbol ester, butyrate) daha duyarlı olabilirler. İnsan kanserlerinin yaklaşık %15'i HTLV-1, HBV, HCV, papillomavirüs 16 ve 18, HHV8 ve Epstein-Barr virüs gibi onkojenik virüslerle ilişkilidir. HSV-2 de insan servikal kanseri için bir kofaktör olabilir.

Viral Enfeksiyonlara Karşı Konak Savunması

Konağın doğuştan ve immün antiviral yanıtının nihai amacı virüsün girişini, yayılımını engellemek ve virüsü replike eden veya barındıran hücreleri ve virüsü yok etmektir ***(rezolüsyon)****. İmmün yanıt, viral bir enfeksiyonu kontrol etmenin en iyi ve çoğunlukla da tek yoludur. Antiviral immünite için hem hümoral hem de hücresel immün yanıt önemlidir.* Antiviral savunma mekanizmaları olarak interferon ve sitotoksik T hücre cevapları öncelikle gelişmiştir. Antiviral cevapla ilgili ayrıntılı açıklamalar Bölüm 12'de sunulmuştur.

Deri enfeksiyona karşı en iyi koruyucudur. Vücudun dışa açılan boşlukları (örn. ağız, göz, burun, kulak ve anüs) mukus, kirpikli epitelyum, gözyaşı, gastrointestinal sistemin gastrik asit ve safrası ile korunur. Virüsler bu doğal koruyuculara ulaştıkları zaman viral replikasyon ve yayılmayı lokal olarak sınırlayıp kontrol etmek için **antijene spesifik olmayan (doğuştan) konak savunmaları** aktive olur (örn. ateş, interferon, makrofajlar, dentritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler). Çift iplikli RNA (RNA virüslerinin replikatif aracıları), DNA'nın ve tek iplikli RNA'nın bazı şekilleri ve bazı viral glikoproteinler gibi viral moleküller sitoplazmik reseptörlerle veya hücre yüzeylerindeki Toll-benzeri reseptörlerle (TLRs) etkileşime girerek tip I interferon üretimini ve doğal hücresel cevapları aktive ederler.

Antijene spesifik immün yanıtın harekete geçmesi ve etkili olması birkaç gün sürer. Bu koruyucu cevapların amacı vücuttaki tüm enfeksiyöz virüsü ve virüsle enfekte hücreleri yok ederek enfeksiyonu iyileştirmektir. **Antikor** hücre dışı virüse karşı etkilidir. Enfekte hücrelerdeki viryon fabrikaları viral replikasyonla yok edildiğinden dolayı sitolitik virüsleri kontrol etmek için antikor yeterli olabilir. Viremi sonucu virüsün hedef dokulara yayılmasını kontrol etmek için antikorlar önemlidir. **Hücresel immünite** sitolitik olmayan virüsle (örn. hepatit A virüsü) enfekte olan hücrelerin lizisi ve **zarflı virüslerin** neden olduğu enfeksiyonların kontrolü için gereklidir.

Önceki bağışıklamayla oluşturulan koruma **B ve T bellek hücreleri** sayesinde sağlanır ve bu şekilde ilk enfeksiyondakinden daha kısa sürede ve daha etkili bir yanıt elde edilebilir. Bu korunma enfeksiyonun başlamasını engelleyemeyebilir fakat çoğu olguda hastalığın ilerlemesini önler. Hücresel cevaplar virüsün lokal yayılmasının sınırlandırılmasında daha etkilidir. Serumdaki antikorlar viremik yayılmayı önleyebilir. İkincil cevaplar ilk cevaplardan çok daha hızlı ve etkili gelişir ki bu da aşı programlarının geliştirilmesinin esasını oluşturur.

Özellikle büyük virüsler olmak üzere birçok virüsün immün kontrolden çeşitli şekillerde kaçışı vardır (Bölüm 12, Tablo 12-4). İnterferon etkisinin engellenmesi, virüsün antijen değiştirmesi, antikordan kaçmak için hücreden hücreye geçerek yayılma, lenfosit fonksiyonları ile antijen sunumunun baskılanması bu mekanizmalardandır. IFN-α ve IFN-β tarafından uyarılan antiviral sonuçların önlenmesi ile herpes simpleksin viral protein sentezi ve replikasyonu devam edebilir. Sitomegalovirüs ve adenovirüs tarafından MHC I (major histocompatibility complex; ana doku uygunluk kompleksi) ekspresyonunun inhibisyonu enfekte hücrelerin T hücre tarafından öldürülmesini önler. İnfluenza virüste (antijenik şift ve dirift) birkaç yıl içinde veya HIV ile enfekte şahısların yaşamları süresince görülen antijenik değişimler bunlara karşı oluşmuş antikorların antiviral etkilerini kısıtlar. Enfeksiyondan kurtulmadaki başarısızlık persistan enfeksiyon, kronik hastalık veya hastanın ölümüne neden olabilir.

İmmünopatoloji

Antiviral immünite ile başlatılan hipersensitivite ve yangısal reaksiyonlar viral hastalığın patolojik görünümünün ve belirtilerinin en önemli nedeni olabilir (Tablo 48–3). İnterferon ve sitokinler gibi virüse ve viral enfeksiyona karşı gelişen erken yanıtlar lokal inflamasyonu ve sistemik cevapları başlatabilir. Örneğin interferon ve sitokinler, genellikle *solunum yolunun viral enfeksiyonları ve viremisi* ile ilişkili **grip benzeri sistemik**

Tablo 48-3. Viral İmmünopatogenez

İmmünopatogenez	İmmun Mediatörler (Aracılar)	Örnekler
Grip benzeri semptomlar	İnterferon, sitokinler	Solunum virüsleri, arbovirüsler (viremi yapanlar)
Geç tip hipersensitivite ve yangı	T hücreler, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler	Zarflı virüsler
İmmün kompleks hastalığı	Antikor, komplement	Hepatit B virüsü, rubella
Hemorajik hastalık	T hücre, antikor, komplement	Sarı humma, dengue, Lassa ateşi, Ebola virüs
Enfeksiyon sonrası sitoliz	T hücre	Zarflı virüsler (örn. kızamık sonrası ensefalit)
İmmün baskılama	—	İnsan immün yetmezlik virüsü, sitomegalovirüs, measles virüs, influenza virüs

belirtileri uyarır (örn. ateş, halsizlik, baş ağrısı). Bu semptomlar sıklıkla viremi esnasında ortaya çıkıp viral enfeksiyonlara özgü belirtilerden önce görülür **(prodromal)**. Daha sonra immün kompleksler ve komplemanın aktivasyonu (klasik yol), CD4 T-hücre-indüksiyonlu gecikmiş tip hipersensitivite ve CD8 sitolitik T-hücre faaliyeti doku hasarlarına neden olabilir. Bu aktiviteler sıklıkla nötrofil infiltrasyonunu ve sonuçta daha çok hücre hasarını teşvik eder.

Hücresel immünite ile başlatılan inflamasyonun kontrolü zor ve dokuya zararlıdır. Özellikle zarflı virüslerle oluşan enfeksiyonlar genellikle daha yaygın immünopatolojik sonuçları doğuran hücresel immün cevapları uyarırlar. Örneğin, kızamık ve kabakulağın klasik belirtileri virüsün sitopatolojik etkilerinden ziyade uyarılan T hücrelerin inflamatuvar ve hipersensitivite cevaplarından kaynaklanır. Viremi veya kronik enfeksiyonlar (örn. HBV enfeksiyonu) esnasında kandaki antijenin büyük miktarlarda varlığı **klasik tip III immün kompleks hipersensitivite reaksiyonlarını** başlatabilir. Virüs veya viral antijen içeren **immün kompleksler** kompleman sistemini aktive eder, bu da inflamatuvar cevapları ve doku yıkımlarını tetikler. Sıklıkla bu immün kompleksler böbrekte birikerek böbrek sorunlarına neden olurlar.

Dengue ve kızamık virüsü olgularında ilişkili veya inaktive virüse karşı gelişen kısmi immünite aynı virülan veya akraba virüsle tekrar karşılaşıldığında konak cevabının ve hastalığın daha şiddetli seyretmesine neden olur. Bunun nedeni antijene spesifik T hücre ve antikor yanıtlarının abartılıp enfekte endotel hücrelerinde **(Dengue hemorajik ateşi)**, veya deri ve akciğerde **(atipik kızamık)** belirgin bir inflamatuvar ve aşırı duyarlık hasarının oluşturulmasıdır. Nötralizan olmayan antikorlar dengue ve sarı humma virüsünün Fc reseptörleri aracılığı ile virüsün replike olabildiği makrofajlar içine alınmasını kolaylaştırabilir.

Çocuklar genellikle erişkinlerden daha az aktif hücresel immün yanıta (örn. NK hücreler) sahiptirler. Bu nedenle çocukluk yaşlarında, bazı virüslerin (örn. kızamık kabakulak, Epstein-Barr ve suçiçeği virüsleri) enfeksiyonları daha hafif belirtilerle seyreder. Bunun yanında, hafif ya da belirtisiz olarak seyreden hepatit B virüsü olguları ise enfeksiyonun ortadan kaldırılmasındaki yetersizlik nedeniyle kronikleşme ile sonlanır.

Viral Hastalık

Bir kişinin duyarlılığı ve hastalığın şiddeti aşağıdaki faktörlere bağlıdır.

1. Enfeksiyonun yeri ve bulaşma şekli
2. Kişinin immün durumu, yaşı ve genel sağlık durumu
3. Viral doz
4. Konağın ve virüsün genetiği

Konak enfekte olduğu zaman, viral bir enfeksiyonun hayatı tehdit eden bir hastalık, iyi huylu bir lezyon ya da semptomsuz olup olmayacağını belirleyen en önemli faktörler konağın bağışıklık durumu ve yeteneğidir.

Viral hastalığın evreleri Şekil 48-1 C'de gösterilmiştir. **İnkübasyon dönemi** esnasında virüsün replikasyonu sürmektedir. Ancak hedef dokulara henüz ulaşamamış ya da hastalığa neden olacak kadar yeterli hasar ortaya çıkmamıştır. *Eğer primer enfeksiyon yeri hedef dokular ise inkübasyon dönemi ve hastalığa özgü belirtilerin ortaya çıkması nisbeten daha kısadır. Virüsün başka yerlere yayılması ve hedef dokulara ulaşmadan önce çoğalmasının gerektiği veya semptomların immunopatoloji nedeniyle ortaya çıktığı durumlarda ise inkübasyon süresi nisbeten daha uzundur.* Nonspesifik veya gribe benzer **prodrom** dönemi semptomlarını karakteristik semptomlar takip edebilir. Birçok bilinen viral enfeksiyonların inkübasyon dönemleri Tablo 48-4'de listelenmiştir. Spesifik viral hastalıklar sonraki bölümlerde ele alınmış ve Bölüm 67'de yeniden gözden geçirilmiştir.

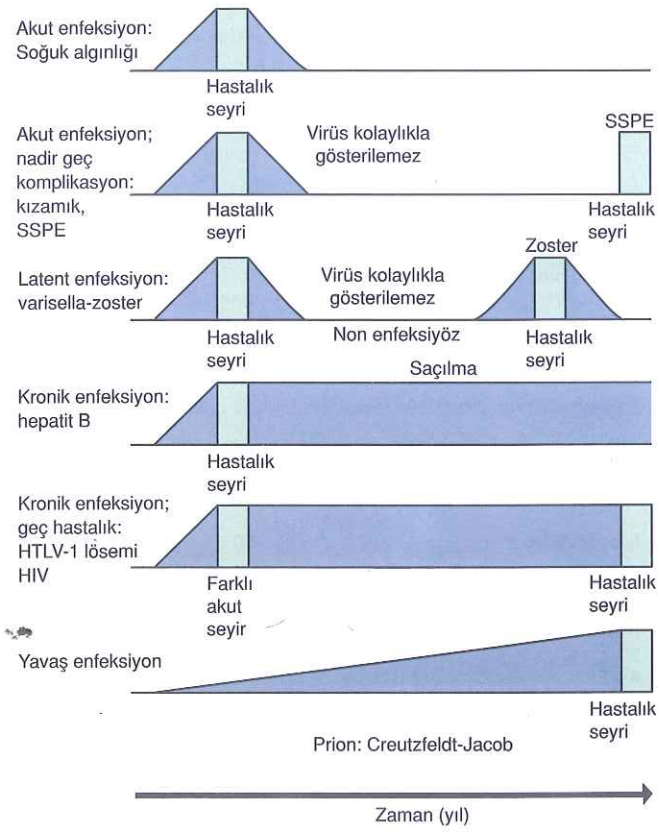
Tablo 48-4. Bazı Viral Enfeksiyonların İnkübasyon Süreleri

Hastalık	İnkübasyon Süresi (gün)*
İnfluenza	1-2
Soğuk algınlığı (Common cold)	1-3
Herpes simplex	2-8
Bronşiyolit, krup	3-5
Akut solunum hastalığı (adenovirüsler)	5-7
Dengue	5-8
Enterovirüsler	6-12
Poliomiyelit	5-20
Kızamık	9-12
Çiçek	12-14
Suçiçeği	13-17
Kabakulak	16-20
Rubella	17-20
Mononükleoz	30-50
Hepatit A	15-45
Hepatit B	30-150
Kuduz	30-100
Papilloma (siğil)	50-150
Human immunodeficiency virus (kazanılmış immün yetmezlik sendromu)	1-10 yıl

White DO, Fener F: Medical Virology, 3rd ed. New York Academic, 1986'dan uyarlanmıştır.
**Prodromal belirtilerin ilk saptandığı an. Tanıtıcı belirtiler (örn. döküntü, paralizi) 2-4 güne kadar görünmeyebilir.*

Viral bir hastalığın semptomlarının tabiatı ve şiddeti enfekte hedef dokunun (örn. karaciğer, hepatit, beyin, ensefalit) fonksiyonları ve enfeksiyonun tetiklediği immünopatolojik yanıtın derecesi ile ilişkilidir. Eğer, (1) enfekte dokuda hasar yoksa, (2) virüs hedef dokuya ulaşmadan önce enfeksiyon kontrol edilmişse, (3) hedef doku önemsizse, (4) hasarlanan doku hızla onarılmışsa, veya (5) hasarın büyüklüğü dokunun fonksiyonunu fazla etkilememişse bu durumlar **sessiz enfeksiyonla** sonuçlanırlar. Örneğin, beyinin birçok enfeksiyonu belirtisiz veya ciddi fonksiyon kaybı olmaksızın seyreder, ancak ensefalit sonuçları, eğer fonksiyon kaybı varsa, önemlidir. Semptomlar olmamasına rağmen virüse spesifik antikorlar üretilir. Örneğin, erişkinlerin %97'si varicella-zoster virüsüne karşı antikora (seropozitif) sahip olmalarına rağmen, ancak yarısından az bir kısmı suçiçeğini geçirdiğini hatırlarlar. *Sessiz veya asemptomatik enfeksiyonlar bulaşmaların en önemli kaynağıdır.*

Viral enfeksiyonlar akut veya kronik (persistan) hastalıklara neden olabilirler. Bir kimsenin immün sisteminin viral bir enfeksiyonu kontrol etme ve iyileştirme yeteneği ve hızı genellikle semptomların şiddetini belirlediği gibi akut veya kronik hastalıkla sonlanıp sonlanamayacağını da belirler (Şekil 48–3). Persistan bir enfeksiyonun akut dönemi asemptomatik olabilir (JC polyomavirus) veya daha sonraki yaşamda akut hastalıklara benzer (varicella ve zoster) veya farklı (HIV) semptomlara neden olabilir. **Yavaş virüs ve prionlar** uzun bir inkübasyon dönemine sahiptir. Semptomların hızla ilerlemesinden önce yeteri kadar virüs ve doku harabiyeti oluşur.



Şekil 48–3. Sol kolonda gösterilen hastalıklarla örneklendiği gibi akut ve çeşitli persistan enfeksiyonlar. *Mavi* virüsün varlığını temsil eder; yeşil hastalığın seyrini gösterir. SSPE, subakut sklerozon panensefalit *(White DO, Fener F: Medical Virology, 3rd ed. New York Academic, 1986'dan uyarlanmıştır.)*

Epidemiyoloji

Epidemiyoloji bir toplumda hastalığın yayılımını araştırır. Bir toplumun enfeksiyonu bir kişinin enfeksiyonuna benzerdir ve virüs toplumda yayılmak zorunda olup toplumun immünizasyonu ile kontrol edilir (Kutu 48–4). Virüs varlığını devam ettirebilmek için bağışıklanmamış, duyarlı yeni konakları yeniden enfekte etmek zorundadır.

Karşılaşma

İnsanlar yaşamları boyunca virüslerle karşılaşırlar. Bununla birlikte; meslek, yaşam tarzı ve yaşam şeklindeki düzenlemeler bir kişinin bazı virüslerle karşılaşma olasılığını daha da artırır. Buna karşılık, her yerde bulunan virüsler de vardır. HSV-1, HHV6, varisella-zoster virüs, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüs gibi birçok solunumsal ve enterik virüsler küçük yaşlardaki çocukların çoğunda bulunabilir veya ergenlik yaşının ilk yıllarında bu virüslere karşı antikorların varlığı saptanabilir.

Kötü hijyen ve kalabalık yaşam, okul ve iş durumu, solunumsal ve enterik virüslerle karşılaşmayı kolaylaştırır. Günlük bakım merkezleri özellikle respiratuvar ve fekal-oral yolla yayılan virüslerin sürekli enfeksiyon kaynaklarıdır. Seyahat, yaz kampı ve meslek gibi etkinlikler sonucu insanların bir virüs vektörü (örn. sivrisinekler) ile teması, onları arbovirüsler ve diğer zoonozların enfeksiyonu için riskli konuma getirir. Kontrolsüz cinsel ilişki de birçok virüsün yayılmasını ve kazanılmasını kolaylaştırır. Doktor, dişçi, hemşire ve teknisyen gibi sağlık çalışanları sıklıkla respiratuvar ve diğer virüslere maruz kalırlar ancak özellikle kontamine kan (HIV, HBV) veya vezikül sıvılarından (HSV) bulaşan virüslere karşı risk altındadırlar.

Virüslerin Bulaşma Yolları

Direk temas (seksüel temas da dahil), kan veya kontamine sıvıların enjeksiyonu, doku nakilleri, solunumsal ve fekal-oral yollar virüslerin bulaşma yollarıdır (Tablo 48–5). *Bulaşma yolu virüsün kaynağına (viral replikasyonun dokudaki yeri ve sekresyon), virüsün dayanıklılığına, çevre şartlarına ve virüsün vücudun hedef dokularına ulaşma şekline bağlıdır.* Örneğin, enterik virüsler (örn. pikornavirüs ve reovirüs) fekal-oral yolla bulaşırken, solunum yolunda (örn. influenza A virüs) çoğalan virüsler hava damlacıkları ile ortama salınır. Sitomegalovirüs mukoepitel, sekretuar ve deride, sekretuvar bezlerde, akciğerde, karaciğerde ve diğer organlarda bulunan diğer hücreleri enfekte ettiği için çoğunlukla vücut salgıları ile bulaşır.

Zarfın olup olmaması viral bulaşmanın şeklinin belirlenmesinde çok önemlidir. **Zarfsız virüsler** (çıplak kapsidli virüsler) kuruluğa, deterjan etkilerine, aşırı pH ve ısı değişimlerine dayanıklı iken zarflı virüsler genellikle dayanıksızdır (Bölüm 4, Kutu 4–4). Özellikle çoğu zarfsız virüsler midenin asidik

Kutu 48-4. Viral Epidemiyoloji*

Viral Bulaşma Mekanizmaları†

Aerosoller
Gıda, su
Kontamine objeler (örn. doku, çamaşır)
Sekresyonla direkt temas (örn. tükürük, semen)
Seksüel temas, doğum
Kan transfüzyonu, organ nakilleri
Zoonozlar (hayvanlar, insektler [arbovirus])

Hastalık ve Bulaşmayı Kolaylaştıran Faktörler

Viryonun dış ortamlara dayanıklılığı (örn. kuruluğa, deterjanlara, ısıya)
Bulaşıcı aerosoller ve sekresyonlarla virüsün salınması (örn. tükürük, semen)
Asemptomatik bulaştırma
Reenfeksiyon veya tekrarlamaları kontrol etmedeki immün cevabın başarısızlığı ya da geçiciliği

Risk Faktörleri

Yaş
Sağlık
İmmün durum
Meslek; vektör veya etkenlerle temas
Seyahat öyküsü
Yaşam şekli
Çocukların gündüz bakım evlerinde olması
Seksüel aktivite

Kritik Toplum Boyutu

Seronegatif, duyarlı toplum

Coğrafya ve Mevsim

Çevrede vektörler veya kofaktörlerin varlığı
Artropod vektörler (sivrisinek) için doğal ortam ve mevsimi
Okul dönemi: kalabalık ve sıkışıklık
Kış mevsimi

Kontrol Şekilleri

Karantina
Vektörlerin yok edilmesi
İmmunizasyon (pasif)
Aşılama
Tedavi

*Bir kişiden ziyade bir toplumun enfeksiyonu
†Bkz. Tablo 48-5.

şartlarına, bağırsaktaki deterjan benzeri safraya, hafif dezenfeksiyonlara ve yetersiz kanalizasyon arıtmalarına karşı dayanabilirler. Bu virüsler genellikle solunum yoluyla ve fekal-oral yoldan bulaşır ve sıklıkla hastalık etkenlerini taşıyan **kontamine objelerden** alınabilirler. Örneğin, pikornavirüslerden hepatit A virüsü, fekal-oral yoldan bulaşan zarfsız virüslerden olup kontamine su, kabuklu deniz hayvanı ve yiyeceklerle bulaşır. Rhinovirüsler ve diğer birçok zarfsız virüsler mendil ve oyuncaklar gibi hastalık etkenlerini taşıyan eşya ile temas sonucu yayılabilir.

Tablo 48-5. Viral Bulaşma

Şekli	Örnekler
Solunum yolu ile bulaşma	Paramiksovirüs'ler, influenza virüs'ler, pikornavirüs'ler, rinovirüs'ler, varisella-virüs, B19 virüs
Fekal-oral bulaşma	Pikornavirüs'ler, rotavirüs, reovirüs, norovirüs'ler, adenovirüs
Temas (lezyon, tükürük, kontamine objeler)	Herpes simpleks virüs, rinovirüs'ler, poksvirüs
Zoonozlar (hayvanlar, insektler)	Togavirüs'ler (alpha), flavivirüs'ler, bunyavirüs'ler, orbivirüs'ler, arenavirüs'ler, hantavirüs'ler, rabies virüs (kuduz), influenza A virüs, orf virüs (pox)
Kan yolu ile bulaşma	Human immunodeficiency virüs, HTLV-1, hepatit B virüs, hepatit C virüs, hepatit delta virüs, sitomegalovirüs
Seksüel temas	Kan kaynaklı virüsler, herpes simpleks virüs, human papillomavirüs, molluscum contagiosum
Maternal-neonatal bulaşma	Rubella virüs, sitomegalovirüs, B19 virüs, ekovirüs, herpes simpleks virüs, varisella-zoster virüs
Genetik	Piryon'lar, retrovirüs'ler

HTLV-1, human T-cell lynphotrophic virus tip 1.

Dayanıklı zarfsız virüslerin aksine çoğu **zarflı virüsler** nisbeten dayanıksızdır (Bölüm 4, Kutu 4-5). Bunların bir konaktan diğerine nakledilerek hastalık oluşturabilmesi için zarflarının sağlam olması gerekir. Bu virüslerin nemli ortamlarda olmaları gerekir ve (1) solunum damlacıkları, kan, mukus, tükürük ve semen, (2) enjeksiyon veya (3) doku nakilleri ile yayılırlar. Çoğu zarflı virüsler asit ve deterjanlarla muameleye dayanıksız olup bu özellikleri fekal-oral yoldan bulaşmalarını önler. HBV ve koronavirüsler bunun dışındadır.

Hayvanlar da viral hastalıkları diğer hayvan ve insanlara, hatta başka yerlere yayan **vektörler** olarak davranabilirler. Ayrıca virüsün etrafta varlığını sürdürme ve çoğalmaları için **rezervuarları** da olabilirler. Hayvanlar, insektler ve insanlar arasında dolaşan viral hastalıklara **zoonoz** denir. Örneğin. Rakunlar, tilkiler, yarasalar, köpekler ve kediler kuduz virüsünün vektörleridir. Sivrisinek, kene, tatarcıklar gibi artropodlar; togavirus, flavivirus, bunyavirus ve reovirus'lar için vektör olabilirler. Bu virüsler artropod kaynaklı oldukları için genellikle **arbovirüsler** olarak adlandırılırlar. Arbovirüslerle ilgili daha

detaylı bilgiler Bölüm 12'de sunulmuştur. Arbovirüslerin çoğu böcekler, kuşlar, suda ve karada yaşayan hayvanlar, memeliler ve buna ilaveten insanlar da dâhil olmak üzere çok geniş bir konak yelpazesine sahiptirler. Kan emme esnasında virüsün insektler tarafından alınması için arbovirüslerin hayvan rezervuarlarında viremi oluşturmaları gerekir.

Asemptomatik enfeksiyonlar, kalabalık yaşam şartları, bazı meslekler, yaşam şekilleri, bakım evleri ve seyahat virüslerin bulaşabilmelerini etkileyen diğer faktörlerdir. Asemptomatik enfeksiyon esnasında virüsün bulaşması (örn. HIV, varicella-zoster) fark edilemez ve bu nedenle önlenmesi zordur. Bu da seksüel yolla bulaşan hastalıkların önemli bir özelliğidir. Persistan üretken enfeksiyona neden olan virüsler (örn. sitomegalovirüs, HIV) özellikle bu konuda problemdir, çünkü enfekte kişiler virüsü immünolojik olarak korunmasız insanlara yayabilen sürekli bir kaynak konumundadırlar. Çok farklı serotipleri olan virüsler (rinovirüsler) veya antijenik yapılarını değiştirebilme yeteneğindeki virüsler de (influenza ve HIV) immünolojik olarak korunmasız toplumlarda kolayca yayılabilir.

Bir Virüsün Toplumdaki Varlığını Devam Ettirmesi

Bir toplumda bir virüsün varlığını devam ettirmesi kritik bir sayıda immünolojik olarak duyarlı (seronegatif) insanların olup olmamasına bağlıdır. Virüsün bulaşma etkinliğini toplumda virüsün sürekli bulunması için gerekli duyarlı topluluğun boyutu belirler. Doğal ya da aşılanma yolu ile oluşturulan bağışıklık, böyle duyarlı insan sayısının azaltılmasının en iyi yoludur.

Yaş

Kişinin yaşı viral enfeksiyonlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde önemli bir faktördür. Bebekler, çocuklar, erişkinler ve yaşlı kişiler farklı virüslere duyarlıdırlar ve enfeksiyonlara farklı semptomatik cevaplar verirler. Bu farklılıklar bu yaş gruplarındaki insanların vücut boyutları, iyileştirici yetenekleri ve en önemlisi de, bağışıklık durumundaki çeşitlilikten kaynaklanır. Yaşam tarzındaki farklılıklar, alışkanlıklar, okul ortamları, farklı yaşlardaki iş çevreleri de insanların virüslerle karşılaşma zamanını belirler.

Bebek ve çocuklar henüz immünolojik olarak korunmasız olduklarından bir dizi solunum ve döküntülü viral enfeksiyonlarla ilk karşılaştıklarında hastalığa yakalanırlar. Bebeklerde, küçük boyutları ve fizyolojik gereksinimleri (örn. beslenme, su, elektrolit) nedeniyle, özellikle paramiksovirüs solunum enfeksiyonları ve viral gastroenteritler çok daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Bununla birlikte, çocuklar genellikle erişkinler kadar ciddi bir immünolojik yanıt geliştirmez ve bu nedenle bazı hastalıklar (örn. herpesvirüsler) çocuklarda daha hafif seyreder.

Yaşlı kişiler özellikle yeni viral enfeksiyonlara ve latent virüslerin reaktivasyonlarına duyarlıdırlar. Çünkü yaşlı kişilerin yeni immün cevap başlatması, doku hasarını onarabilmesi ve iyileşmesi daha yavaştır. Bu nedenle yaşlı kişiler salgınlardan ve influenza A ve B virüslerinin yeni suşlarının enfeksiyonlarından sonra komplikasyonlara daha duyarlıdırlar. Yaşlanma ile özgül immün cevabın azalması nedeniyle yaşlı kişilerin, varicella-zoster virüsünün bir tekrarı olan zoster hastalığına (zona) eğilimleri daha fazladır.

İmmün Durum

Bir kimsenin immün yanıt yeteneği ve immün geçmişi, enfeksiyonun ne kadar hızlı ve etkili bir şekilde iyileştirileceğini belirleyebildiği gibi semptomların şiddetini de belirleyebilir. Önceden immünize olan biri tekrar aynı virüsle karşılaştığında enfeksiyon genellikle bulaştırma olmaksızın asemptomatik veya çok hafif bir hastalıkla sonuçlanır. AIDS, kanser veya immünsüpresif tedavi görenler gibi immünitesi baskı altında olan insanlar primer enfeksiyonlarda (kızamık, çiçek) çok daha ciddi hastalık riski altındadırlar ve latent virüslerin (örn. herpesvirüs, papovavirüs) tekrarlayan enfeksiyonlarına çok daha yatkındırlar.

Diğer Faktörler

Genel sağlık durumu, hastalıklı dokunun onarım kabiliyetinde, immün cevabın yetenek ve tabiatının belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Kötü beslenme bir kişinin immün sistemini baskılayabilir ve dokularının yenilenme kapasitelerini azaltabilir. İmmünsüpresif hastalıklar ve tedaviler, kontrol edilemez bir şekilde viral replikasyona veya enfeksiyonların tekrarlanmasına neden olabilirler. Genetik yapının da viral enfeksiyonlara karşı immün sistemin cevabının belirlenmesinde önemli bir rolü vardır. Özellikle, immün yanıt genlerindeki genetik farklılıklar, viral reseptör genleri ve diğer genetik lokuslar hastalığın şiddetini ve viral bir enfeksiyona olan duyarlılığı etkiler.

Coğrafya ve Mevsimsel Faktörler

Bir virüsün coğrafik dağılımı genellikle gerekli yardımcı koşullar ve vektörlerin bulunup bulunmaması veya immün olmayan, duyarlı topluluğun olup olmamasıyla belirlenir. Örneğin, birçok arbovirüsler artropod vektörlerinin bulunduğu ekolojik alanlarla sınırlıdırlar. Geniş küresel ulaşım virüs dağılımının sınırlanmasını belirleyen birçok coğrafik kısıtlamaları ortadan kaldırmaktadır.

Viral hastalıkların meydana gelmesindeki mevsimsel farklılıklar virüsün yayılımını etkileyen hareketlerle ilgilidir. Örneğin, solunum virüsleri kışın çok daha yaygındır, çünkü kalabalık ortamlar bu virüslerin yayılmasını kolaylaştırır, ayrıca ısı ve nemli ortamlarda daha stabil kalırlar. Diğer taraftan, muhtemelen yaz mevsiminde hijyen şartlarındaki esneklik yüzünden enterik virüsler bu mevsimde çok daha fazla bulunur. Arboviral hastalıklardaki mevsimsel farklılıklar artropod vektörlerinin veya rezervuarlarının (örn. kuşlar) yaşam döngüleriyle ilişkilidir.

Salgınlar, Epidemiler ve Pandemiler

Viral bir enfeksiyon **salgını** sıklıkla bir virüsün yeni bir yere (örn. hepatit A) girmesinden kaynaklanır. Salgınlar **ortak bir kaynaktan** (örn. gıda hazırlanması) çıkar ve kaynak belirlendiği zaman da genellikle durdurulabilir. **Epidemiler** daha geniş bir

coğrafik alanda oluşur ve immünolojik olarak bağışıksız bir topluma yeni bir virüs suşunun girmesinden kaynaklanır. **Pandemiler** genellikle yeni bir virüsten (örn. HIV) kaynaklanan dünya çapındaki epidemilerdir. Virüsün yeni suşunun ortaya çıkmasından kaynaklanan influenza A pandemileri geçmişte yaklaşık her 10 yılda bir meydana gelmiştir.

Viral Yayılımın Kontrolü

Virüsün yayılımı karantina, iyi hijyen, yaşam tarzında değişiklik, vektörlerin yok edilmesi veya toplumun immünizasyonu ile kontrol altına alınabilir. **Karantina** viral enfeksiyon epidemilerinin sınırlanmasında ilk izlenecek yoldur ve semptomatik hastalıklara (örn. çiçek) neden olan virüslerin yayılımının sınırlanmasında her zaman etkilidir. Günümüzde hastanelerde özellikle yüksek riskli hastalara (örn. immün sistemi baskılanmış kişilere) virüslerin **nozokomiyal bulaşmanın** önlenmesinde uygulanmaktadır. Kontamine malzemelerin uygun temizlenmesi ve su kaynaklarının dezenfeksiyonu enterik virüslerin salgınlarını sınırlar. Yaşam tarzındaki değişmeler HIV, HBV ve HSV gibi seksüel yoldan bulaşan virüslerin yayılımında etkilidir. Artropodların ve ekolojik çevresinin yok edilmesi (örn. yaşadığı bataklıkların kurutulması) etkinliği kanıtlanmış bir kontrol yöntemidir.

Bununla beraber viral salgının önlenmesinin en iyi yolu toplumun bağışıklanmasıdır. Bağışıklama, ister doğal enfeksiyonla olsun isterse aşılama ile oluşturulsun kişileri korur ve virüsün varlığını ve salgınlarını sürdürmesi için gerekli olan korunmasız ve duyarlı toplumların boyutunu azaltır.

Sorular

1. Virüsler vücuda hangi yoldan girer? Her giriş yolu için, enfeksiyon bariyerlerini ve enfekte eden bir virüs yazınız.
2. Aerosol ile bulaşan ve deride lezyonlar oluşturan (suçiçeği benzeri) bir virüsün hastalık oluşturma şeklini açıklayınız.
3. Adenovirüs, influenza A virüs, poliovirüs ve kuduz virüsüne karşı oluşan koruyucu antikor cevabını oluşturan yapıları tanımlayınız.
4. İnterferon, makrofaj, doğal öldürücü hücreler, CD4 T hücreler, CD8 T hücreler ve antikor gibi viral bir enfeksiyondan iyileşmeleri sağlayan yapıların her birinin esas rolünü açıklayınız.
5. Niçin interferon α ve interferon β interferon γ'dan önce üretilir?
6. Sitolitik CD8 T hücreleri için influenza virüslerinin nükleoproteinleri nasıl bir antijendir?
7. Bir solunum yolu virüs hastalığı (örn. parainfluenza virüs) ve ensefalitin (örn. St. Louis ensefalit virüsü) prodromal döneminde hangi olaylar olur?
8. Fekal-oral, artropod, kontamine malzeme, anne sütü ve seksüel yollar ile bulaşmayı kolaylaştıran viral özellikleri (yapı, replikasyon, hedef doku) yazınız.
9. Onkojenik virüslerin hücreleri ölümsüzleştirme mekanizmaları arasında hangi farklar vardır? Açıklayınız.

Kaynakça

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Cohen J, Powderly WG (eds): Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Emond RT, Welsby PD, Rowland HAK: Color Atlas of Infectious Diseases, 4th ed. St Louis, Mosby, 2003.

Evans AS, Kaslow RA: Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control, 4th ed. New York, Plenum, 1997.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Haller O, Kochs G, Weber F: The interferon response circuit: Induction and suppression by pathogenic viruses. Virology 344:119-130, 2006.

Hart CA, Broadhead RL: Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases. St Louis, Mosby, 1992.

Hart CA, Shears P: Color Atlas of Medical Microbiology. London, Mosby, 2004.

Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. St Louis, Mosby, 2004.

Knipe DM, Howley PM (eds): Fields' Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

Mims CA, et al: Medical Microbiology, 4th ed. Edinburgh, Mosby, 2007.

Mims CA, White DO: Viral Pathogenesis and Immunology. Oxford, Blackwell, 1984.

Rosenthal KS: Viruses: Microbial spies and saboteurs. Infect Dis Clin Pract 14:97-106, 2006.

Shulman ST, et al: The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.

Stark GR, et al: How cells respond to interferons. Ann Rev Biochem 67:227-264, 1998.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

White DO, Fenner FJ: Medical Virology, 4th ed. San Diego, Academic, 1994.

Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR: Principles and Practice of Clinical Virology, 5th ed. Chichester, England, Wiley, 2004.

Web Siteleri

Centers for Disease Control, Health topics A to Z: Available at www.cdc.gov/health/diseases.htm

National Center for Infectious Disease, Infectious disease information: Available at www.cdc.gov/ncidod/diseases/index.htm

National Center for Infectious Disease, Traveler's health: Available at www.cdc.gov/travel/diseases.htm

National Foundation for Infectious Diseases, Fact sheets on diseases: Available at www.nfid.org/factsheets/Default.html

Virology on the Internet and specific viruses: Available at www.virology.-net/garryfavwebindex.html#C02.081.343

World Health Organization, Diseases and vaccines: Available at www.who.int/vaccines-diseases/index.html

World Health Organization, Infectious diseases: Available at www.who.int/health-topics/idindex.htm

49

Antiviral Ajanlar

Çeviren: Mehmet Yapar

Bakterilerden farklı olarak virüsler zorunlu hücre içi paraziti olup replikasyon için konağın biyosentez mekanizmasını ve enzimlerini kullanırlar (Bölüm 4). Bu nedenle konağa zarar vermeden virüslerin replikasyonunu inhibe etmek daha zordur. Antiviral ilaçların çoğu replikasyon için gerekli olan viral enzimleri veya yapıları hedef alır. Çoğunluğu klasik biyokimyasal viral enzim inhibitörleridir. Bazı antiviral ilaçlar konağın doğal immün yanıtını stimüle eder.

Antibakteriyel ilaçlardan farklı olarak birçok antiviral ilaç özel virüs ailelerine karşı etkili olmakla sınırlıdır. Önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan ve aynı zamanda ilaç etkisi için akılcı hedefler sunan virüslere karşı antiviraller mevcuttur (Kutu 49–1). Antiviraller ortaya çıktıkça virüslerdeki yüksek mutasyon oranından ötürü, bazı hastalarda ve özellikle uzun süreli tedavi gören immünitesi zayıflamış hastalardaki [örn., akut immün yetersizlik sendromlu (AIDS)] ilaç direnci daha da problem olmaktadır.

Antiviral İlaçlar İçin Hedefler

Antiviral ilaçlar için farklı hedefler (örn., yapılar, enzimler veya virüs üretimi için önemli olan işlemler) viral replikasyon basamaklarıyla ilgili olarak tartışıldı. Bu hedefler ve antiviralleri Tablo 49-1'de (aynı zamanda bkz. Bölüm 4, Şekil 4–9) listelenmiştir.

Viryon Parçalanması

Zarflı virüsler bazı lipid ve deterjan-benzeri moleküllere karşı duyarlıdır, çünkü bu maddeler zarfa yayılarak ve parçalayarak virüsün girişine engel olurlar. Doğum kontrol jellerinde bulunan nonoksinol–9 deterjan benzeri bir madde olup herpes simplex virüsü (HSV) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) inaktive edebilir ve böylece cinsel yolla virüs bulaşmasını önleyebilir. Rhinovirüsler asitlere duyarlı olduklarından sitrik asit yüz dokularına girip virüs bulaşmasını engelleyebilir.

Bağlanma

Virüs replikasyonunda ilk basamak hücre yüzeyinde bulunan reseptörle viral bağlanma proteini arasındaki etkileşimdir. Bu etkileşim viryona bağlanan **nötralizan antikor**larla veya **reseptör antagonistleriyle** önlenebilir. Spesifik antikorların verilmesi (**pasif immünizasyon**) en eski klasik antiviral tedavidir. Reseptör antagonistlerinde hücre reseptörünün veya viral bağlanma proteininin peptid veya şeker analogları bulunur, bu da virüsün hücreyle etkileşimini kompetitif olarak bloke eder. T makrofajların ve T hücrelerinin CCXCR5 molekülünün özel peptidleri HIV'in ilk enfeksiyonunu bloke edebilmektedir. Heparan ve dekstran sülfat gibi asidik polisakkaritler viral bağlanmayı bozmakta ve HIV, HSV ve diğer virüslerin tedavisinde kullanılması önerilmektedir.

Giriş ve Soyunma

Penetrasyon ve soyunma viral genomun konak sitoplazmasına verilmesi için gerekli basamaklardır. Arildone, disoxaril, **pileconaril** ve diğer **methylisoxazole** bileşikleri pikornavirüslerin kapsidindeki kanyonları doldurarak kapsidin dağılmasını önlemektedir. Endositik veziküller aracılığı ile giriş yapan virüslerde soyunma işlemi, bağlanma proteinlerindeki biçimsel değişikliklerle veya vezikülün asidik ortamında membran yırtılmasıyla başlamaktadır. **Amantadin**, **rimantadin** ve diğer hidrofobik aminler (zayıf organik bazlar) bu ortamdaki pH'ı nötralize ederek viryon soyunmasını inhibe ederler. Amandatin ve rimantadin özellikle İnfluenza A'ya karşı daha spesifiktir. Bu

Kutu 49-1. Antiviral İlaçlarla Tedavi Edilebilen Virüsler

Herpes simpleks virüs
Varisella-zoster virüs
Sitomegalovirüs
İnsan immünyetmezlik virüsü
Influenza A ve B virüs
Respiratuar sinsityal virüs
Hepatit B ve C virüsü
Papillomavirüs
Pikornavirüs

bileşikler viral M_2 proteininin oluşturduğu H^+ kanallarını bloke ederler. İçeriye H^+ girişi olmayınca matriks proteinleri kapsidden ayrılamaz (soyunma), böylece nükleokapsidin çekirdeğe gidişi ve dolayısıyla da replikasyonu önlenmiş olur. Bir taraftan da bu proton deliklerinin blokajı, replikasyonun geç zamanında hemaglütinin proteininin uygun bir şekilde işlenmesini de bozar. Fonksiyonel bir proton porunun olmaması durumunda hemaglütininde "füzyon formuna" dönüş şeklinde uygun olmayan biçimsel değişiklikler olur ve normalde asidik olan Golgi'den geçerken inaktive edilir. Bir amantadin türevi olan **tromantadine** HSV'nin girişini önlemektedir. HIV'in giriş ve soyunma işlemi de viral füzyon proteini gp41'i inhibe eden 33 aminoasitlik bir peptid olan T20 [**enfuvirtide (Fuzeon)**] ile bloke edilmektedir.

RNA Sentezi

Mesajcı ribonükleik asidin (mRNA) sentezi virüsün üremesi için gerekli olmasına rağmen bu molekül antiviraller için iyi bir hedef değildir. Çünkü viral mRNA sentezini hücresel mRNA sentezinden ayırmak kolay değildir. DNA virüsleri mRNA sentezi için konağın transkriptazlarını kullanırlar. RNA virüsleri tarafından kodlanan RNA polimerazlar da hücresel transkriptazlardan başarılı bir şekilde ayrılamadığı için etkileri selektif olarak inhibe edilememekte ve RNA virüslerindeki yüksek mutasyon oranı nedeniyle ilaca dirençli birçok suşlar ortaya çıkmaktadır. **Guanidin** ve 2-hidroksibenzilbenzimid, RNA sentezi için gerekli olan 2C pikornavirüs proteinine bağlanarak bu virüslerde RNA sentezini inhibe edebilmektedir. **Ribavirin** riboguanozin analoğu olup nükleozid sentezini, mRNA başlıklanmasını ve virüsler için önemli olan birçok işlemi (hücresel ve viral) inhibe eder.

Viral mRNA'nın uçbirleştirme (splicing) ve translasyonu interferon ve antisens oligonükleotidlerle inhibe edilebilmektedir. **Isatin-ß-thiosemicarbazone** poksvirüsle enfekte hücrelerde mRNA yıkımını indüklemektedir ve bu nedenle çiçeğin tedavisinde kullanılmıştır. **İnterferon**'la muamele edilmiş hücrelerdeki viral enfeksiyon viral replikasyonu bloke edecek bir dizi biyokimyasal işlemi tetikler. Özellikle viral ve hücresel mRNA yıkımı artar, ribozomal toplanma engellenir, protein sentezi ve viral replikasyon önlenir. İnterferon Bölüm 12'de daha ayrıntılı anlatılmıştır. İnterferon ve yapay interferon indükleyiciler (**ampligen, poli rI:rC**) klinik kullanım (papilloma, hepatitis B ve C) veya klinik denemeler için onaylanmıştır.

Tablo 49-1. Antiviral İlaçlar İçin Hedef Örnekleri

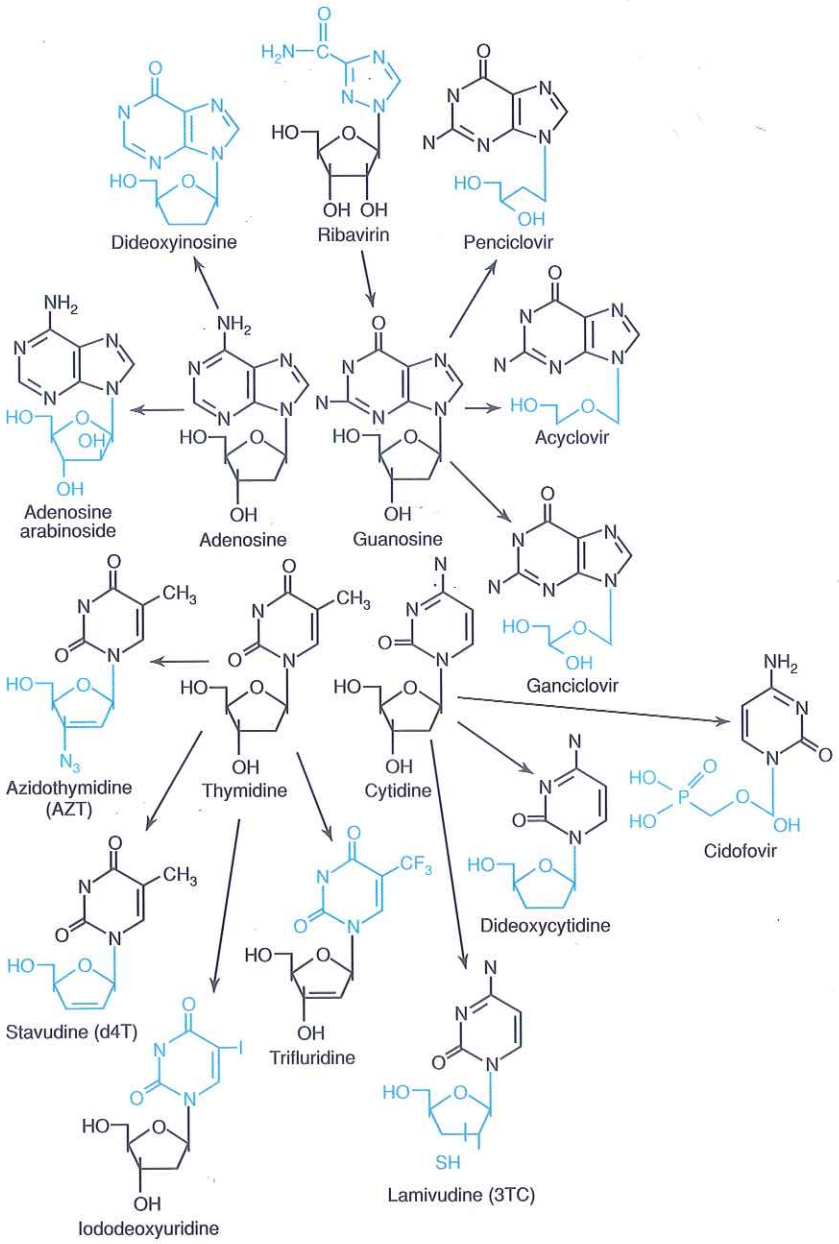
Replikasyon Basamağı veya Hedef	Ajan	Hedef Virüs*
Bağlanma	Bağlanma proteinlerinin peptid analogları	İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) (gp120/CD4 reseptör)
	Nötralizan antikorlar	Çoğu virüsler
	Heparan ve dekstran sülfat	HIV: herpes simpleks virus (HSV)
Giriş ve soyunma	Amandatin, rimantadin	Influenza A virus
	Tromantadin	HSV
	Arildon, disoxaril, pleconaril	Pikornavirüsler
Transkripsiyon	İnterferon	Hepatitis A, B ve C virüsleri; papillomavirüsler
	Antisens oligonükleotidler	Papillomavirüsler
Potein sentezi	İnterferon	Hepatit A, B ve C virüsleri; papillomavirüsler
DNA replikasyonu (polimeraz)	Nükleozid analogları	Herpesvirüsler; HIV; hepatit B virüsü; poksvirüsler, vd.
	Fosfonoformat, fosfonoasetik asit	Herpesvirüsler
Nükleozid biyosentezi	Ribavirin	Respiratory syncytial virus; Lassa fever virus
Nükleozid kullanımı (timidin kinaz)	Nükleozid analogları	HSV; varisella-zoster virüs
Glikoprotein işleme	—	HIV
Toplanma (proteaz)	Hidrofobik substrat analogları	HIV
Viryon entegrasyonu	Nonoxynol-9	HIV;HSV

**İnsan tedavisinde kullanımı onaylanmamış olabilir*

Genom Replikasyonu

Antiviral ilaçların çoğu, bazda, şekerde veya her ikisinde değişiklikler yapılmış nükleozidler olan **nükleozid analoglarıdır** (Şekil 49–1). Herpesvirüslerin **DNA polimerazları**, HIV ve hepatit B virüsünün **revers transkriptazları** *çoğu antiviral ilaç için birinci hedeflerdir, çünkü bunlar virüs replikasyonu için gerekli olup konak enzimlerinden farklıdırlar*. Polimerazlar tarafından kullanılmadan önce nükleozid analoglarının, viral enzimler (örn., HSV timidin kinazı), hücresel enzimler veya her ikisi tarafından trifosfat şekline fosforillenmesi gereklidir. Örneğin HSV ve varicella-zoster virüsünün (VZV) timidin kinazı **asiklovir** (ACV) için ilk fosfatı uygular kalanını hücresel enzimler yapar. Timidin kinaz aktivitesi eksik olan HSV mutantları ACV'ye karşı dirençlidirler. Hücresel enzimler **azidotimidin (AZT)** ve diğer birçok nükleozid analoglarını fosforillemektedir.

Nükleozid analogları viral polimerazları selektif olarak inhibe eder, çünkü bu enzimler hücresel enzimlerden daha fazla yanlış yapmaktadır. Modifiye olmuş nükleozid analoglarının viral enzimlere bağlanması hücresel enzimlere bağlanmasından birkaç yüz kez daha fazla olmaktadır. Bu ilaçlar ya şekerlerinde 3'-hidroksilin olmamasından dolayı **zincir uzamasını önler** veya bazlarındaki değişiklikten ötürü **tanınmayı ve baz eşleşmesini değiştirir**, ayrıca inaktivasyon mutasyonlarını indükler (Şekil 49–1). Modifiye şeker parçalarından dolayı DNA zincirinin uzamasını önleyen antiviral ilaçlar içinde ACV, gansiklovir (GCV), valasiklovir, pensiklovir, famsiklovir, adefovir, sidofovir,



Şekil 49–1. Antiviral ilaç olan en yaygın nükleozid analogların yapısı. Doğal deoksinükleozid ve antiviral ilaç analogları arasındaki farklar parlak olarak gösterilmiştir. Oklar ilişkili ilaçları göstermektedir. Valasiklovir *(gösterilmemiştir)* asiklovirin L-valil esteridir. Famsiklovir *(gösterilmemiştir)* pensiklovirin diasetil 6-deoksianaloğudur. Bu ilaçların her ikisi de karaciğer veya bağırsaklarda aktif ilaca metabolize olur.

adenozin arabinozid (vidarabin, ara-A), zidovidin (AZT), lamivudin (3TC), dideoksitidin ve dideoksiinozin bulunmaktadır. Viral genoma katılıp değişmiş nükleozid bazlarından ötürü replikasyon (mutasyon) ve transkripsiyon (mRNA ve protein inaktivasyonu) hatalarına sebep olan antiviral ilaçlar içinde **ribavirin, 5-iododeoksiüridin (idoksüridin)** ve **triflorotimidin (trifluridin)** bulunmaktadır. Viral replikasyon sırasında nükleotid katılımının hızlı olduğu retrovirüsler ve DNA virüsleri bu tür ilaçlara özellikle duyarlıdır. Daha birçok nükleozid analogları antiviral ilaç olarak geliştirilmektedir.

Polimeraz reaksiyonunun ikincil ürününü taklit eden **fosfonoformik asit (foskarnet, PFA)** ve **fosfonoasetik asit** gibi pirofosfat analogları herpesvirüs polimerazlarını inhibe etmek için kullanılan klasik ilaçlardır. **Nevirapin, delavirdin** ve diğer non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, nonkompetitif enzim inhibitörleri olarak substrat bölgesinden ziyade enzim üzerindeki bölgelere bağlanırlar.

Deoksiribonükleotid kullanımını sağlayan enzimler de (örn., herpesvirüslerin timidin kinaz ve ribonükleotid redüktaz) antiviral ilaçların hedef enzimleridir. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu DNA virüs genomu için gerekli olan deoksiribonükleotidlerin düzeyleri azalır ve virüs replikasyonu önlenir.

HIV cDNA'sının viral integraz ile konak kromozomuna entegrasyonu virüs replikasyonu için gereklidir. Şimdilerde anti-HIV tedavisinde integraz inhibitörleri uygulanmaktadır.

Protein Sentezi

Bakteriyel protein sentezi bazı antibakteriyel bileşikler için hedef oluştururken, viral protein sentezi antiviral ilaçlar için zayıf bir hedeftir. Virüsler replikasyon için hücrenin ribozomlarını kullandığı için selektif olarak inhibisyonları mümkün değildir. **Interferon-α (IFN-α)** ve **interferon-ß (IFN- ß)** enfekte hücrede viral protein sentezi inhibisyonuyla virüsü durdurur. Viral poliproteinin proteolizisi veya glikoprotein işlenmesi (castanospermin, deoxynojirimycin) gibi posttranslasyonel modifikasyonların inhibisyonu virüs replikasyonunu inhibe edebilir.

Viryon Toplanması ve Salınması

HIV proteazı viryon toplanması ve enfeksiyöz virüslerin üretilmesi için benzersiz ve **temel** bir enzimdir. Bilgisayar yardımlı modelleme yöntemi kullanılarak **saquinavir, ritonavir** ve **indinavir** gibi HIV proteaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Enzimin yapısı x-ray kristallografisi ve moleküler biyolojik incelemelerle ortaya konulmuştur. Diğer virüslerin proteazları da antiviral ilaçlar için hedef oluşturur.

Influenzanın nöraminidazı da antiviral ilaçlar için hedeftir. **Zanamivir (Relenza)** ve **oseltamivir (Tamiflu)** enzim inhibitörü olup influenza A ve B'yi inhibe edebilir. Amantadin ve rimantadin de İnfluenza A'nın salınımını durdurmaktadır.

Konağın Doğal İmmün Yanıtını Stimüle Edenler

En iyi antiviral ajanlar konağın kendi doğal ve immün antiviral yanıtıdır. Doğal yanıtın stimüle edilmesi veya desteklenmesi viral enfeksiyonların tedavisi için etkili bir yaklaşım tarzıdır. Dentritik hücrelerin, makrofajların ve diğer hücrelerin doğal immün yanıtı **imiquimod, resiquimod** ve **CpG oligodeoksinükleotidleri** ile stimüle edilebilmektedir. Bunlar Toll-benzeri reseptörlere bağlanarak koruyucu sitokinlerin salınımını stimüle ederler ve doğal öldürücü hücrelerin ve ardı sıra gelen hücresel immün yanıtların aktivasyonunu sağlarlar. **İnterferon** ve uyumsuz polinükleotidler, çift zincirli RNA (örn., **Ampligen, poly rI:rC**) gibi interferon uyarıcılarının kullanımı kronik hepatit C ve papillomavirüslerin tedavisini kolaylaştırmaktadır. Doğal yollarla oluşmuş veya pasif aşılamayla (bkz. Bölüm 12 ve 13) alınmış olan **antikorlar** da virüsün alınımını ve yayılmasını önleyebilmektedir. Örneğin, kuduz, hepatit A ve hepatit B virüslerine maruz kalmada pasif immünizasyon yapılmaktadır.

Nüklozid Analogları

ABD. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kuruluşunca kabul edilen antiviral ilaçların çoğunluğu viral polimerazları inhibe eden nükleozid analoglarıdır (Tablo 49–2). Bu ilaçlara karşı direnç gelişimi genellikle polimerazlardaki bir mutasyon sonucu olmaktadır.

Asiklovir ve Valasiklovir, Pensiklovir ve Famsiklovir

Asiklovir (asikloguanozin) ve bunun valil derivatifi olan valasiklovir sadece farmakolojik yönden farklıdırlar. Asiklovir, riboz veya deoksiriboz şekeri yerine asiklik (hidroksietoksimetil) bir yan zincirinin bulunmasıyla guanozinden farklılık göstermektedir. ACV timidin kinaz kodlayan HSV ve VZV'ye karşı selektif olarak etkilidir (Şekil 49–2). İlacın fosforilasyonla aktive edilmesi için viral timidin kinaz gerekli olup daha sonra hücresel enzimlerle difosfat ve sonunda trifosfat şekline getirilir. Enfekte olmamış hücrelerde ilk aktivasyon yapılmayacağı için hücresel DNA sentezini inhibe edecek veya toksisiteye neden olabilecek aktif ilaç da bulunmayacaktır. ACV trifosfat, polimerazı inhibe etmek için guanozin trifosfatla yarışır ve sonuçta viral DNA zincirinin uzamasını engeller, çünkü ACV molekülünde zincirin uzaması için gerekli olan 3' hidroksil grubu yoktur. Bu da DNA polimerazı inaktive eder. Ayrıca viral DNA polimeraz hücresel DNA polimerazdan 100 kat hatta daha fazla kullanıldığı için ilacın toksisitesi de minimal düzeydedir. **Asiklovire karşı direnç** ya

Tablo 49-2. ABD. Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Kabul Edilmiş Olan Bazı Antiviral İlaçlar

Virüs	Antiviral İlaç	Ticari İsmi
Herpes simpleks ve varisella-zoster virüs	Asiklovir*	Zovirax
	Valasiklovir*	Valtrex
	Pensiklovir	Denavi
	Famsiklovir*	Famvir
	Iododeoksiüridin (idoksüridin)†	Stoxil
	Trifluridin	Viroptic
Sitomegalovirüs	Gansiklovir	Cytovene
	Valgansiklovir	Valcyte
	Sidofovir	Vistide
	Fosfonoformat (forkarnet)	Foscavir
İnfluenza A virüs	Amantadin	Symmetrel
	Rimantadin	Flumadine
	Zanamivir	Relenza
	Oseltamivir	Tamiflu
Hepatit B virüsü	Lamivudin	Epivir
	Edofovir dipivoksil	Hepsera
Hepatit C virüsü	İnterferon-α ribavirin	Birçok isimde
Papillomavirüs	İnterferon-α	Birçok isimde
Respiratuar sinsityal virüs ve Lassa virüs	Ribavirin	Virazole
Pikornavirüs	Plekonaril	Picovir
İnsan immünyetmezlik virüsü		
Nükleozid analogu revers transkriptaz inhibitörleri	Azidotimidin (zidovudin)	Retrovir
	Dideoksinozin (didanozin)	Videx
	Dideoksitidin (zalcitabin)	Hivid
	Stavudin (d4T)	Zerit
Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri	Lumivudin (3TC)	Epivir
	Nevirapin	Viramune
	Delavirdin	Rescriptor
Proteaz inhibitörleri	Saquinavir	Invirase
	Ritonavir	Norvir
	Indinavir	Crixivan
	Nelfinavir	Viracept
CCR5 ko-reseptör antagonisti	Maravirok	Selzentry
Füzyon inhibitörü	Efuvirtide	Fuzeon

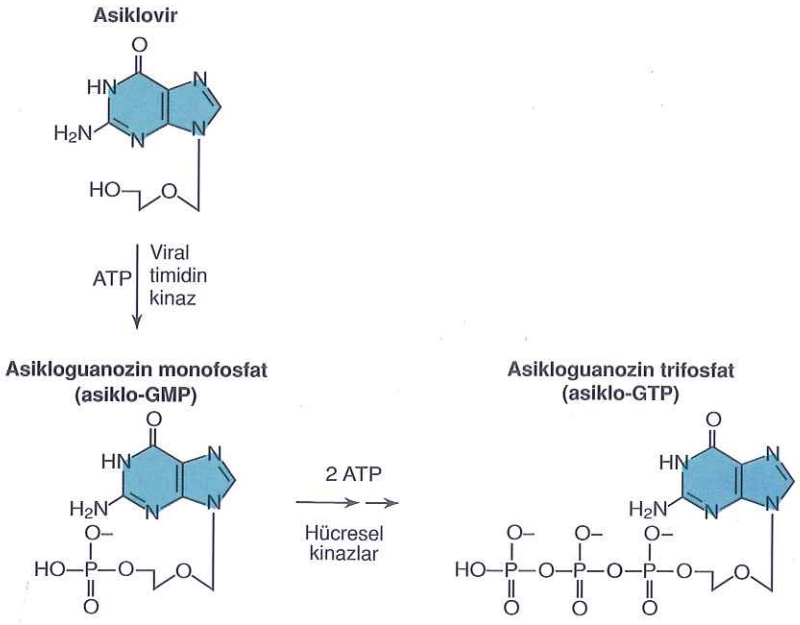
**Aynı zamanda varicella-zoster virüsüne karşı da etkilidir.*
†Sadece topikal kullanım için.

timidin kinazda mutasyon ki bu durumda ACV aktivasyonu gerçekleşmeyecektir, ya da DNA polimerazdaki mutasyon ki bu durumda da ACV bağlanamayacaktır, sonucu gelişmektedir.

ACV, ensefalit, dissemine herpes ve diğer tüm ciddi HSV enfeksiyonlarında etkilidir. Enfekte olmayan hücrelere toksik olmaması nedeniyle özellikle immünitesi baskılanmış kişilerde rekürren salgınları önlemek için profilaktik olarak uygulanabilir. Rekürren bir olay eğer tedavi edilirse inflamatuvar yanıt başlamadan önce önlenebilir. ACV, HSV replikasyonunu önleyebilmekte ancak latent enfeksiyonları tedavi edememektedir.

ACV, daha yüksek dozlar kullanılarak, VZV enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılabilir. VZV timidin kinazı ACV'yi daha zayıf fosforillediği için VZV bu ilaca karşı daha az duyarlıdır. ACV'nin valil esteri olan **valasiklovir** oral alımdan sonra daha etkili bir emilimle hızla ACV'ye dönüştürülür, bu nedenle HSV ve VZV tedavisinde biyoyararlılığı daha fazladır.

Pensiklovir HSV ve VZV'yi ACV gibi aynı yolla inhibe eder, ancak enfekte hücrelerde ACV'den daha büyük bir yayılım ve kalıcılığı vardır. Pensiklovirin Epstein-Barr virüs ve sitomegalovirüse (CMV) karşı da etkinliği vardır. **Famsiklovir**



Şekil 49–2. Herpes simpleks virüs-enfekte hücrelerde ACV'nin (asiklovir) aktivasyonu. ACV, herpes-spesifik viral timidin kinazla asikloguanozin monofosfata (asiklo-GMP) çevrilir, daha sonra da hücresel kinazlarla asikloguanozin trifosfata (asiklo-GTP) dönüştürülür.

pensiklovirin öncülü olup oral olarak daha iyi absorbe olur ve karaciğerde veya bağırsak kanalında pensiklovire dönüşür.

Gansiklovir

Gansiklovir (dihidroksipropoksimetil guanin) (GCV) asiklik yan zincirinde tek bir hidroksimetil grubu içermekle ACV'den farklılık göstermektedir (Şekil 49-1). Bu ilavenin oluşturduğu en belirgin fark da CMV'ye karşı oldukça fazla bir aktivite ortaya çıkarmasıdır. CMV timidin kinaz kodlamaz ancak kodladığı protein kinaz GCV'yi fosforiller. Fosforillenerek aktif hale gelen GCV tüm herpesvirüs DNA polimerazın ilaca olan afinitesi hücresel DNA polimerazınkinden yaklaşık 30 kat fazladır. Asiklovirdeki gibi gansiklovirin de valil esteri (**valgansiklovir**) geliştirilmiş olup farmakolojik özellikleri daha da iyileştirilmiştir.

GCV, CMV retinitinde başarılı bir şekilde kullanılmakta olup CMV özofajitinde, kolitinde ve AIDS'li hastaların pnömonisinde az da olsa etkinlik göstermektedir. Kemik iliği toksisitesi nedeniyle AIDS'li hastalarda kullanımı sınırlıdır.

İlgi çekici olarak, bu potansiyel toksisitesi antitümör tedavisinin geliştirilmesinde prensip olarak kullanılmıştır. Bu uygulamalardan birinde, HSV timidin kinaz geni retrovirüs vektörüyle birlikte beyin tümörü hücrelerine verilmiştir. Retrovirüs sadece üreyen hücrelerde replike olduğu için timidin kinaz da bu hücrelerde eksprese edilmiş ve bu hücreler GCV'de duyarlı hale gelmiştir.

Sidefovir ve Adefovir

Sidefovir ve **adefovir** şeker analoğuna bir fosfat tutturulmuş nükleozid analoglarıdır. Böylece ilk fosfatlama zorluğu önlenmiş olmaktadır. Bu tip şeker analoğu içeren bileşikler DNA polimerazlar veya revers transkriptazlar için substratlar olup duyarlı virüsler için genişlemiş bir spektruma sahiptirler. Sidofovir sistidin analoğu olup poliomavirüs ve papillomavirüslerin replikasyonunu inhibe eder ve tüm herpesvirüslerin, adenovirüslerin ve poksvirüslerin polimerazlarına karşı etkilidir. Adefovir ve adefovir dipivoksil (diester öncülü) adenozin analoğu olup hepatit B enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmıştır.

Azidotimidin

Başlangıçta antikanser ilaç olarak geliştirilmiş olan **azidotimidin** ilk olarak HIV tedavisinde faydalı bulunmuştur. AZT (Retrovir) timidin analoğu olup HIV'in revers transkriptazını inhibe eder (Şekil 49–1). Diğer nüklozidler gibi AZT'de viral enzimler tarafından fosforillenmelidir. 3'-hidroksil ucu eksik olduğu için DNA zincirinin uzamasını engeller. AZT'nin selektif terapötik etkisi, konak hücre DNA polimerazının duyarlılığının HIV revers transkriptazının duyarlılığından 100 kat daha az olmasından kaynaklanır.

Düşük CD4 T hücre sayısı olan enfekte kişilerde hastalığın ilerleyişini durdurmak için sürekli olarak oral AZT tedavisi uygulanır. HIV-enfekte hamilelerde AZT uygulaması virüsün bebeğe geçiş ihtimalini azaltabilir. AZT'nin yan etkileri bulantıdan, yaşamı tehdit edecek kemik iliği toksisitesine kadar değişmektedir.

HIV polimerazının yüksek hata yapma oranı nedeniyle yoğun mutasyonlar meydana gelir ve bu da antiviral ilaç direncinin gelişmesini kolaylaştırır. Bu problem, tedavi başlangıcında çoklu ilaç verilerek çözülmeye çalışılmaktadır [**yüksek aktivitede antiretroviral tedavi** (**HAART**)]. Çoklu enzim için çoklu ilaca

karşı direnç geliştirmek virüs için daha zordur. Çoklu ilaca dirençli HIV suşlarının ebeveyn suşlardan daha zayıf olma ihtimali yüksektir.

Dideoksinozin, Dideoksisitidin, Stavudin ve Lamivudin

Diğer bazı nükleozid analogları da anti-HIV ajanı olarak onaylanmıştır. **Dideoksinozin** (didanozin) nükleozid analoğu olup dideoksiadenozin trifosfata çevrilir (Şekil 49–1). AZT gibi, dideoksinozin, **dideoksisitidin**, ve **stavudin**de de (t4T) 3'-hidroksil grubu eksiktir. **Lamivudin** (2'-deoksi-3'-tiasitidin [3TC]) modifiye şekeri sayesinde de DNA zincirinin uzamasını engelleyerek HIV revers transkriptazını ve HIV replikasyonunu inhibe eder. Bu ilaçlar AZT'ye dirençli vakalarda veya AZT ile birlikte kombine olarak AIDS tedavisinde kullanılmaktadır. Lamivudin hepatit B virüsünün revers transkriptaz benzeri polimerazına da etkilidir.

Ribavirin

Ribavirin guanozin (Şekil 49–1) analoğu olmakla birlikte, baz halkasının eksik ve açık olmasıyla bu molekülden ayrılmaktadır. Diğer nükleozid analogları gibi ribarinin de fosforlanması gereklidir. İnvitro etkinlik olarak geniş bir virüs yelpazesi vardır.

Ribavirin monofosfat guanozin monofosfata benzer ve nükleozid biyosentezini, mRNA başlıklanmasını ve çoğu virüsün replikasyonu için önemli olan diğer işlemleri inhibe eder. Ribavirin, guanozin sentezinde önemli bir enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazı inhibe ederek hücre içinde guanozin deposunun azalmasına neden olur. Ayrıca nükleik asidin guanilasyon ve metilasyonunu bozarak mRNA'nın 5' başlıklanmasını da engeller. İlaveten ribavirin trifosfat, RNA polimerazları inhibe eder ve viral genomda hipermutasyonlara yol açar. Bu çok yönlü etkileri nedeniyle ilaca dirençli respiratory syncytial virus ve influenza A virus suşları bulunmamaktadır.

Ribavirin, ciddi respiratuar sinsityal virüs bronkopnömonisi olan çocuklara ve potansiyel olarak ciddi grip veya kızamık geçirecek yetişkinlere aerosol olarak uygulanır. Oral veya intravenöz olarak influenza B'de, Lassa Rift Vadisi, Kırım-Kongo, Kore ve Arjantin kanamalı ateşlerinde kullanılır. Özellikle interferon-α ile birlikte kombine olarak hepatit C virüsüne karşı da etkindir.

Diğer Nükleozid Analogları

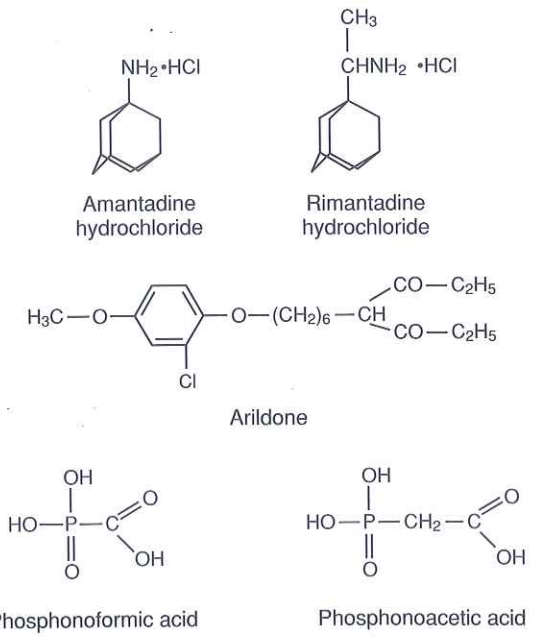
İdoksüridin, triflorotimidin (Şekil 49-1) ve **florourasil** timidin analoglarıdır. Bu ilaçlar ya (1) DNA sentezi için gerekli olan timidin nükleozidinin biyosentezini inhibe eder veya (2) viral DNA'ya timidin yerine katılır. Bu etkiler virüsün daha ileri sentezini inhibe eder veya genomda aşırı yanlış okumaya neden olarak virüste inaktivasyon ve mutasyonlara yol açar. Bu ilaçların hedef hücreleri HSV ile enfekte hücreler gibi yoğun DNA replikasyonu olan hücreler olup üremeyen hücreler nispeten zarardan korunurlar.

İdoksüridin insanlarda ilk kullanılan anti-HSV ilaç olmuştur, ancak daha sonra trifluridin ve daha etkin ve daha az toksik olan diğer ilaçlar bunun yerini almıştır. Florourasil hızlı büyüyen hücreleri öldüren antineoplastik bir ilaç olup human papillomavirüs tarafından yapılan siğillerin tedavisinde topik olarak kullanılmıştır.

Adenozin arabinozid ACV ile tanışılıncaya kadar temel anti-HSV ilaç olmuştur. Ara-A, pürin nükleozid analoğudur ve adenozin ile identik yapıdadır, ancak şeker kısmı riboz yerine arabinozdan oluşur (Şekil 49–1). Fosforillenmesi hücresel enzimler (özellikle adenozin kinaz) tarafından ve enfekte olmayan hücrelerce de yapıldığı için ACV'den daha toksiktir. Viral enzim hücresel enzimden 6–12 kaz daha duyarlıdır. Viral DNA polimerazdaki mutasyonlar sonucu direnç gelişebilir.

Non-Nüklozid Polimeraz İnhibitörleri

Foskarnet (PFA) ve bununla ilişkili fosfonoasetik asit (PAA) pirofosfata benzeyen basit bileşiklerdir (Şekil 49–3). Bu ilaçlar DNA polimerazın pirofosfat-bağlayan bölgesine bağlanarak nükleotid bağlanmasını ve dolayısıyla viral replikasyonu inhibe ederler. PFA ve PAA farmakolojik dozlarda hücresel polimerazları



Şekil 49–3. Non-nükleozid antiviral ilaçların yapısı.

inhibe etmezler, ancak divalen metal iyonlarını (örn., kalsiyum) şelat yapma ve kemiğe birleştirme özelliklerinden dolayı renal ve diğer bazı problemlere yol açabilirler. PFA tüm herpesvirüslerin polimerazlarını ve HIV revers transkriptazını nükleozid kinazlarca (örn., timidin kinaz) fosforillenmeye gerek olmadan inhibe edebilir. PFA'nın AIDS'li hastaların CMV retinitlerinde kullanımına onay verilmiştir.

Nevirapin, delavirdin, efavirenz ve diğer non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri enzimin substrattan farklı bölgelerine bağlanırlar. Bu ilaçların etki mekanizmaları nükleozid analoglarınınkinden farklı olduğu için HIV direnç mekanizması da farklı olarak gelişir. Sonuç olarak HIV tedavisinde nükleozid analoglarıyla kombine olarak kullanılmaları çok faydalıdır denilebilir.

Proteaz İnhibitörleri

HIV proteazın benzersiz yapısı ve fonksiyonel virüs üretiminde oynadığı rol, bu molekülün antiviral ilaçlar için iyi bir hedef olmasını sağlamıştır. **Saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir** ve diğer ajanlar enzimin çalışmasını inhibe etmek için hidrofobik aktif bölgesine girerler. Diğer anti-HIV ilaçlara karşı olduğu gibi bunlara karşı da dirençli suşlar proteazdaki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Bir proteaz inhibitörünün AZT ve ikincil bir nükleozid analogu ile kombinasyonu (HAART) kandaki HIV düzeyini belirlenemez düzeylere düşürebilmektedir. Bu şekilde "kokteyl" tarzı anti-HIV ilaçlara karşı direnç gelişimi ihtimali tek başına kullanılanlardan daha düşüktür. Hepatit C ve diğer virüsler için de proteaz inhibitörleri geliştirilmektedir.

Anti-influenza İlaçlar

Amantadin ve **rimantadin** influenza A virüsüne karşı klinik olarak etkili ancak influenza B ve diğer virüslere etkisiz olan amfipatik amin bileşikleridir (Şekil 49–3). Bu ilaçların influenza A replikasyonu üzerinde karşı birkaç etkisi vardır. Her iki bileşik de asidotrofik olup influenza virüsün alımında rol oynayan endozomal veziküllerde konsantre olur ve bunları tamponlarlar. Bu etki, hücre zarıyla virüs zarfının birleşmesini düzenleyen hemaglütinin proteininin asit-aracılı yapısal değişimini inhibe edebilir. Bununla birlikte influenza A spesifikliği, ilacın virüsün M_2 matriks proteini tarafından oluşturulan proton kanallarına bağlanma ve inhibe etme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Direnç gelişimi M_2 matriks veya hemaglütinin proteinindeki değişimlerle ortaya çıkar.

Amantadin ve rimantadin, maruz kalmadan sonraki 48 saat içinde alınırsa gribin iyileşmesinde faydalı olabilir. Bunlar aynı zamanda aşılama yerine profilaktik olarak da faydalıdır. Amantadin Parkinson hastalığında alternatif tedavi olarak da kullanılmaktadır. Başlıca toksik etkisi santral sinir sistemine olup sinirlilik ve uykusuzluk şeklinde kendini gösterir.

Zanamivir (Relenza) ve **oseltamivir (Tamiflu)** nöraminidaz inhibitörleri olarak influenza A ve B'yi inhibe ederler. Nöraminidaz olmaksızın virüsün hemaglütinini diğer viral partikülleri sialik aside bağlayarak kümeleşmeye ve virüs salınımının engellenmesine neden olur. Bu ilaçlar da aşıya alternatif olarak profilaktik amaçla veya enfeksiyonun 48 saati içinde alınmak şartıyla hastalık süresinin kısaltılması amacıyla kullanılabilir.

İmmünomodülatörler

Genetik mühendisliğiyle elde edilen IFN-α insan kullanımı için onay almıştır. İnterferonlar hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp hücresel antiviral yanıtı başlatarak etki gösterirler. İlaveten, immün yanıtı stimüle edip viral enfeksiyonun temizlenmesini sağlarlar.

IFN-α hepatit A, B, C, HSV, papillomavirüs ve rinovirüs gibi birçok viral enfeksiyonda etkilidir. Kondiloma akuminatum (papillomavirüslerin genital siğilleri) ve hepatit C (özellikle ribavirinle birlikte) tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. İnterferon alfaya polietilen glikol bağlanması (pegile edilmiş interferon) gücünü arttırmaktadır. Pegile edilmiş interferon alfa ribavirinle kombine olarak hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Doğal interferon birçok viremide ve solunum yolu enfeksiyonunda gözlenen grip benzeri semptomlara neden olmaktadır. Sentetik ajan da tedavi sırasında benzer yan etkilere yol açar. İnterferon Bölüm 14'de daha ayrıntılı tartışılmıştır.

İmiquimod, Toll-benzeri reseptör ligandı olup virüs enfeksiyonuna karşı doğal immüniteyi stimüle eder. Bu terapötik yaklaşım genellikle immün kontrolden kaçmış papillomalara karşı lokal koruyucu yanıtı aktive edebilir.

Sorular

1. Antiviral ilaçlar için zayıf hedef olan replikasyon basamaklarını nedenleriyle birlikte sıralayınız.
2. Antiviral ilaçlarla hangi virüsler tedavi edilebilmektedir? Nükleozid analoğu antiviral ile tedavi edilebilen virüsleri belirtiniz.
3. Hangi protein veya enzimdeki mutasyonlar aşağıdaki antiviral ilaçlara karşı direnç gelişimini sağlar: ACV, ara-A, fosfonoformat, amantadin, AZT?
4. İnfluenza A virüsüne maruz kalmış bir kişi belirtilerin üçüncü günündedir. Bu kişi gribe karşı bir ilaç olduğunu duymuştur. Siz bu kişiye tedavinin uygun olmadığını söylüyorsunuz. Bu ilaç hangisidir ve niçin tedavi için uygun değildir?

Kaynakça

Carter J, Saunders V. Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Cohen J, Powderly WG (eds): Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC: Antiviral Agents and Human Viral Diseases, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1997.

Hodinka RL: What clinicians need to know about antiviral drugs and viral resistance. Infect Dis Clin North Am 11:945-967, 1997.

Knipe DM, Howley PM (eds): Fields' Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: Clinical Virology, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2004.

Richman DD: Antiviral drug resistance. Antiviral Res 71:117-121, 2006.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Diseases, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

50

Viral Hastalıkların Laboratuvar Tanısı

Çeviren: Kenan Şener

Viral tanı laboratuvarında klinik örneklerden daha hızlı ve daha duyarlı virüs tanımlaması yapmayı sağlayan pek çok yeni gelişme vardır. Bu gelişmeler arasında klinik örneğin doğrudan analizi için daha iyi antikor reaktifleri ve viral genomun doğrudan tanımlanması için geliştirilen moleküler genetik teknikler yer almaktadır. Bu tekniklerde organizmanın izolasyonu gereksiz olup laboratuvar ve haricindeki personel riskini en aza indirmek için bu işlemden kaçınılmaktadır. Daha hızlı sonuç verilmesi uygun antiviral tedavi seçiminin daha hızlı yapılmasını sağlar.

Hastanın anamnez ve semptomları, sıklıkla enfeksiyonun diğer tiplerinin (bakteriyel, fungal enfeksiyon gibi) elimine edilmesiyle, viral enfeksiyonun tanısı için ilk ipuçlarını verir. Viral laboratuvar çalışmaları (1) enfeksiyonun viral etkeninin tanımlanmasıyla tanıyı doğrulamak, (2) uygun antiviral tedaviyi belirlemek, (3) hastalığın gidişatını tanımlamak, (4) epidemiyolojik olarak hastalığın takibi, (5) hekim ve hasta eğitimi için uygulanır.

Laboratuvar yöntemleriyle aşağıdaki sonuçlar elde edilir:

1. Virüslerin hücrelerde oluşturduğu **sitopatik etkiler**in (**CPE'ler**) tanımlanması
2. Virüs partiküllerinin elektron mikroskobuyla saptanması
3. İzolasyon ve virüsün çoğaltılması
4. Viral bileşenlerin (proteinler, enzimler, genomlar gibi) saptanması
5. Virüse karşı hastanın oluşturduğu immün cevabın (**seroloji**) değerlendirilmesi

Bu işlemlerin pek çoğu için kullanılan moleküler ve immünolojik teknikler 16 ve 17nci bölümlerde tanımlanmıştır. Klinik örneklerin doğrudan analizi aracılığıyla veya laboratuvarda doku kültür hücrelerinde virüsün üretilmesinden sonra virüsler, viral antijenler, viral genomlar ve CPE'ler saptanabilir (Kutu 50–1).

Örneklerin Toplanması

Hastanın semptomları, son zamanlarda yaptığı seyahatleri de sorgulayan anamnez, mevsim ve şüphelenilen tanı viral etkenin tanımlanmasında kullanılacak uygun işlemlerin belirlenmesine yardım eder (Tablo 50–1). Örneğin baş ağrısı ve oryantasyon bozukluğuyla başlayan, temporal lobda lokalize fokal bir ensefalit herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonunu düşündürür, beyin omurilik sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyonuyla viral deoksiribonükleik asit (DNA) dizileri analiz edilir. Yaz aylarında menenjit semptomlarının gelişmesi bir arbovirüsü düşündürür, bu durumda PCR analizi ve muhtemel virüs izolasyonu için beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan örneği alınmalı veya bir enterovirüs düşünülüyorsa BOS, boğaz sürüntüsü ve dışkı örneği toplanmalıdır.

Aynı klinik hastalığa birkaç virüs neden olabildiği için sıklıkla viral kültür için uygun örneğin seçimi güç olmaktadır. Örneğin pek çok etken aseptik menenjite neden olabilir, bu yüzden de etken virüsün tanımlanması için farklı tipte örneğin toplanması gerekebilir.

Örnekler virüs saçılımı durmadan önce enfeksiyonun akut fazında erkenden alınmalıdır. Örneğin, solunum yolu virüsleri sadece 3–7 gün saçılır ve semptomlar sona ermeden saçılım bitebilir. HSV ve varisella-zoster virüs (VZV) semptomlar başladıktan 5 gün sonrasında lezyonlardan izole edilemezler. Beyin omurilik sıvısından bir enterovirüsün izole edilmesi ancak santral sinir sistemindeki durumun başlamasından sonraki 2–3 günde mümkün olabilmektedir. Ayrıca enfeksiyona cevap olarak üretilen antikorlar da virüslerin saptanmasını engelleyebilir.

Bir örneğin alınmasıyla laboratuvara gönderilmesi arasındaki süre ne kadar kısa ise virüsün izole edilme potansiyeli de o kadar fazladır. Pek çok virüs labil olduğundan dolayı örnekler bakteriyel ve fungal üremeye açıktır. Virüsler en iyi buz üzerinde ve serum albumini veya jelatin gibi proteinleri içeren antibiyotikli özel besiyerleri içerisinde taşınır ve saklanırlar. Zarflı virüsler (HSV, VZV, İnfluenza virüs gibi) oda ısında saklandığında veya -20°C'de dondurulduğunda enfeksiyöz titrelerinde belirgin kayıp görülür. Zarfsız virüslerde (adenovirüsler, enterovirüsler gibi) böyle bir risk yoktur.

Kutu 50-1. Viral Enfeksiyonların Tanısında Kullanılan Laboratuvar İşlemleri

Sitolojik inceleme
Elektron mikroskopisi
Virüs izolasyonu ve çoğaltması
Viral proteinlerin saptanması (antijenler ve enzimler)
Viral genomların saptanması
Seroloji

Sitoloji

Pek çok virüs karakteristik bir CPE oluşturur. Doku örneği veya hücre kültüründeki karakteristik CPE'ler hücre morfolojisinde değişme, hücre parçalanması, vakuol oluşumu, sinsitya (Şekil 50–1) ve inklüzyon cisimcikleridir. **Sinsitya** virüslerin etkisiyle hücrelerin birleşerek oluşturduğu çok çekirdekli dev hücrelerdir. Paramiksovirüsler, HSV, VZV ve HIV sinsitya oluşumuna yol açar. **İnklüzyon cisimcikleri** ya viral bileşenlerin hücrede neden olduğu histolojik değişiklikler ya da hücre yapılarında virüslerin tetiklediği değişikliklerdir. Örneğin cytomegalovirus (CMV) ile

Tablo 50–1. Viral Tanı İçin Örnekler

Sık Görülen Patojen Virüsler	Kültür İçin Örnekler	Açıklamalar
Solunum Yolu		
Adenovirüs; influenza virüs; enterovirüs (pikornavirüs); rinovirüs; paramiksovirüs; rubella virüs; HSV	Nazal yıkama, boğaz sürüntü, burun sürüntü, balgam	Enterovirus dışkı ile de atılır.
Gastrointestinal Yol		
Reovirüs; rotavirüs; adenovirüs; Norwalk virüs, kalisivirüs	Dışkı, rektal sürüntü	Örnekler elektron mikroskopisi ve antijen saptama (ELISA) ile analiz edilir; virüsler kültüre edilmez
Makülopapüler Döküntü		
Adenovirüs; enterovirüs (pikornavirüs)	Boğaz sürüntü, rektal sürüntü	—
Kızamıkçık virüsü; kızamık virüsü	İdrar	—
Veziküler Döküntü		
Koksakivirüs; ekovirüs; HSV; VZV	Vezikül sıvısı, kazıma veya sürüntüsü, dışkıda enterovirus	HSV ve VZV'nin başlangıç tanısı vezikül kazıntısından konulabilir (Tzanck yayma)
Santral Sinir Sistemi (Aseptik Menenjit, Ensefalit)		
Enterovirüs (pikornavirüs)	Dışkı	PCR
Arbovirüsler (togavirüs; bunyavirüs gibi)	Nadiren kültür yapılır	Tanı serolojik testlerle konulur
Kuduz virüsü	Doku, tükrük ve beyin biyopsisi	Tanı antijeni göstermek için yapılan immün floresans ile konulur.
HSV; CMV; kabakulak virüsü; kızamık virüsü	Beyin omurilik sıvısı	PCR, virüs izolasyonu ve antijen testleri kullanılır
Üriner Yol		
Adenovirüs; CMV	İdrar	CMV belirgin hastalık olmaksızın etrafa saçılabilir
Üriner Yol		
HIV; insan T hücreli lösemi virüsü; hepatit B, C ve D virüsleri	Kan	Serolojik antijen ve antikor saptama (ELISA), PCR ve RT-PCR çalışılır

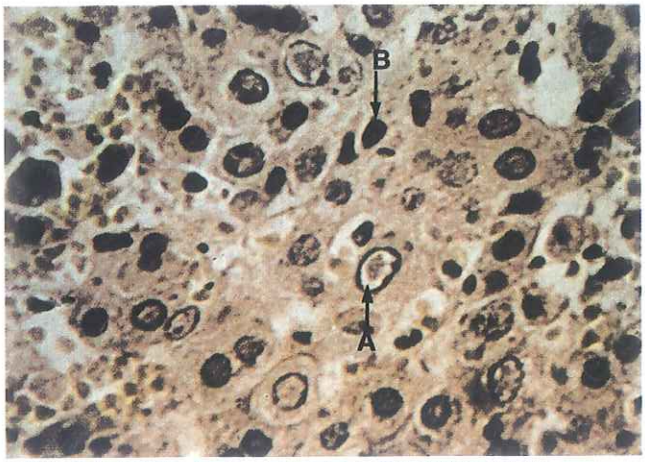
Veriler (Cherneskey MA. et al: Cumitech 15: Laboratory Diagnosis of Viral Infections. Washington, DC, ASM Press, 1982; and from Hsiung GD: Diagnostic Virology. New Haven, Conn, Yale, 1982)'dan alınmıştır.

CMV, sitomegalovirus; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HIV, insan immün yetmezlik virüsü; HSV, herpes simpleks virüs; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; RT-PCR, revers transkriptaz PCR; VZV, varicella zoster virus.

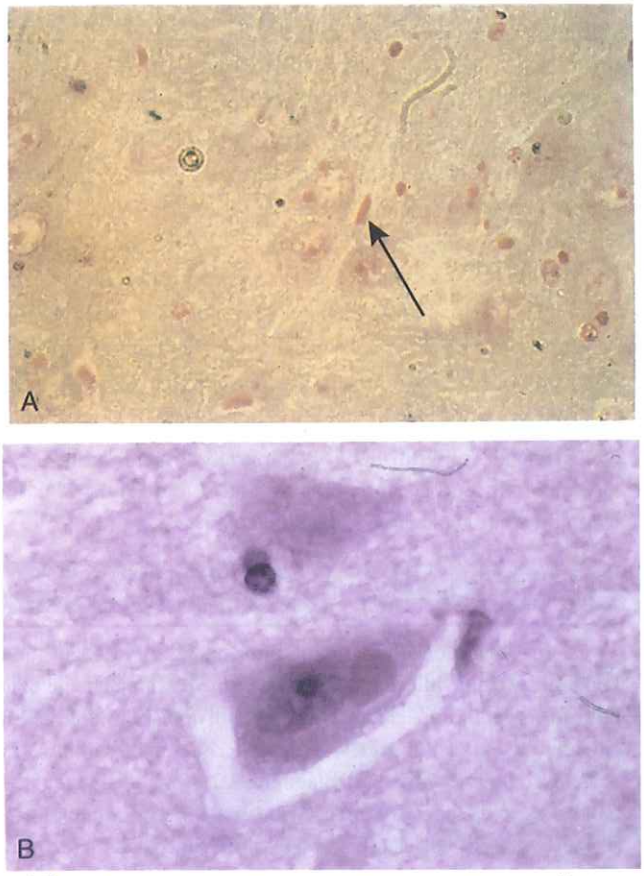
Şekil 50–1. Kızamık virüsün sinsitya oluşturması. İmmünitesi bozuk bir çocukta gelişen kızamık dev hücreli pnömoniden alınan akciğer biyopsi materyalinin histolojik kesitinde görülen çok çekirdekli dev hücreler (ok). *(Hart C, Broadhead RL: A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

enfekte dokuların hücre çekirdeğinde baykuş gözü şeklinde inklüzyon cisimcikleri bulunur (Bkz Bölüm 53, Şekil 53–17) veya enfeksiyonlu hastaların idrar sedimentinde kolayca tanımlanabilir. Tek hücrelerde veya büyük sinsityalarda (birçok hücrenin birleşmesiyle oluşan) Crowdry tip A inklüzyonları HSV veya VZV ile enfekte hücrelerde karakteristik bir bulgudur (Şekil 50–3).

Hızlı ve kesin tanımlanmada, immünofloresan ile özgül viral antijenlerin veya in situ hibridizasyon ya da PCR ile viral genomların gösterilmesi amacıyla sıklıkla sitolojik örnekler kullanılır. Bu testler her bir virüs için özgüldür ve ayırıcı tanıda tercih edilmelidir. Bu yöntemler ilerleyen paragraflarda tartışılmıştır.



Şekil 50–2. HSV tarafından oluşturulmuş CPE. HSV ile enfekte karaciğerden yapılan kesitte Cowdry A tipi intranükleer cisimcik *(A)* ve etrafındaki halka ile kenarları çevrilmiş kromatinin halo görünümü görülmektedir. Enfekte hücre *(B)* çekirdeği daha küçük ve yoğun görünümdedir (piknotik). CPE, Sitopatik etki; HSV, herpes simpleks virüs; *(Dr. J.I. Pugh, St. Albans; from Emond RT, Rowland HAK: A Color Atlas of Infectious Diseases, 3rd ed. London, Mosby, 1995 izniyle)*



Şekil 50–3. Kuduzda görülen Negri cisimcikleri. A, Negri cisimcikleri görülen kuduz hastasının beyin kesiti. B, diğer bir biyopsi örneğinin daha da büyütülmüş görünümü. (A *Hart C, Broadhead RL: A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.*)

Elektron Mikroskopisi

Elektron mikroskopisi standart bir klinik laboratuvar tekniği değildir, ancak yeterli viral partikül olduğu durumlarda bazı virüslerin saptanması ve tanımlanmasında kullanılabilir. Bir örneğe virüse özgü antikorların eklenmesi viral partiküllerin küme haline gelmesine neden olabilir ve bu da virüsün saptanması ve aynı zamanda tanımlanmasını kolaylaştırır (immünoelektron mikroskopisi). Bu yöntem bol miktarda üretilen ve karakteristik bir morfolojiye sahip rotavirus gibi enterik virüslerin saptanması için yararlıdır. Bir biyopsi veya klinik örnekten uygun şekilde işleme alınan doku ayrıca viral yapıların varlığını incelemek için de kullanılabilir.

Viral İzolasyon ve Çoğaltma

Bir virüs doku kültüründe, embriyolu yumurtada ve deney hayvanlarında çoğaltılabilir (Kutu 50–2). Embriyolu yumurtalar bazı aşılar için (örn. influenza) virüs çoğaltılması amacıyla hala

Kutu 50-2. Virüsün Üretildiği Sistemler

İnsanlar
Hayvanlar: inekler (Jenner inekçiçeği aşısı gibi), tavuklar, fareler, ratlar, yavru fareler
Embriyonlu yumurtalar
Organ kültürü
Doku kültürü
  Primer
  Diploid hücre dizisi
  Tümör veya ölümsüzleştirilmiş hücre dizisi

Kutu 50-3. Viral Sitopatik Etkiler

Hücre ölümü
  Hücre yuvarlaklaşması
  Bozulma (dejenerasyon)
  Kümeleşme (agregasyon)
  Kültür kabına yapışma kaybı
Tipik histolojik değişiklikler: çekirdek veya sitoplazmada inklüzyon cisimcikleri, kromatinin uç kısımda toplanması
Sinsitya: virüsün indüklediği hücrelerin birleşmesiyle oluşan çok çekirdekli dev hücreler
Hücre yüzeyi değişiklikleri
  Viral antijen ekspresyonu
  Hemadsorbsiyon (hemaglutinin ekspresyonu)

kullanılıyorsa da klinik laboratuvarlarında rutin virüs izolasyonunda yerlerini hücre kültürlerine bırakmışlardır. Deney hayvanları virüslerin izolasyonu amacıyla klinik laboratuvarlarında nadiren kullanılmaktadır.

Hücre Kültürü

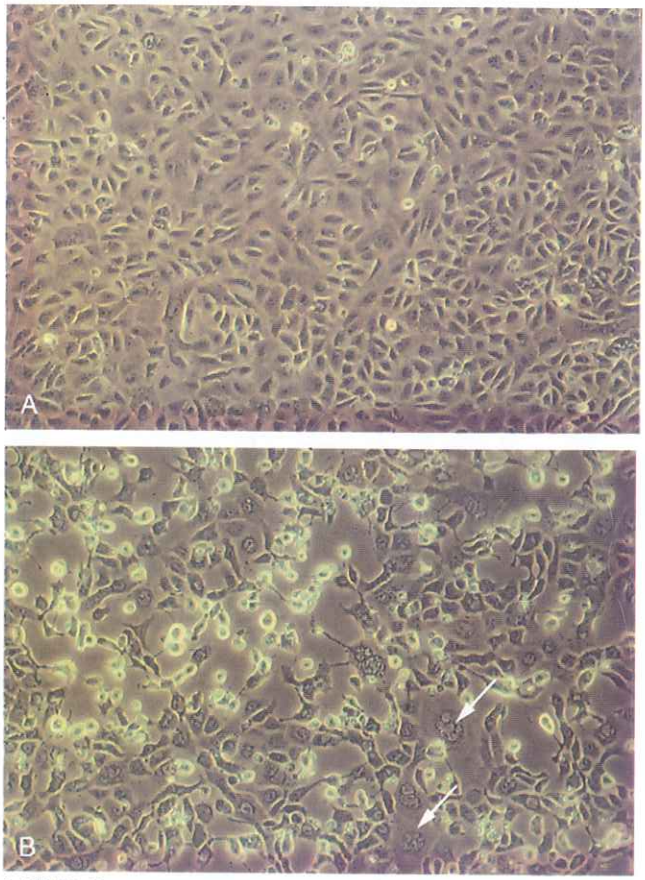
Virüslerin çoğaltılması için doku kültür hücrelerinin özgül tipleri kullanılır. **Primer hücre kültürleri** tripsin ve kollajenaz ile özgül hayvan organlarının hücrelerine ayrıştırılmasıyla elde edilir. Hücreler bu yöntemle elde edildikten sonra inek serumu veya başka bir büyüme faktörü kaynağı eklenen yapay besiyerinde tek tabaka (monolayer) halinde (fibroblast veya epitel) veya süspansiyon şeklinde (lenfosit) çoğaltılır. Primer hücreler tripsinle ayrıştırılır ve hücrelerin yeniden tek tabaka halinde çoğalması sağlanır ve bu şekilde sekonder hücre kültürü oluşur. **Diploid hücre dizileri** yaşlanmadan veya özellikleri belirgin şekilde değişikliğe uğramadan önce çok sayıda ancak sınırlı pasajlanma kapasitesine sahip bir tek hücre tipinin kültürleridir. **Tümör hücre dizileri** veya **ölümsüz hücre dizileri** hasta tümörlerinden köken alır, yaşlanmaksızın sürekli pasajlanabilir ve tek hücre tipinden oluşur.

Primer maymun böbrek hücreleri influenza virüslerin, paramiksovirüslerin, pek çok enterovirüsün ve bazı adenovirüslerin çoğaltılması için mükemmel hücrelerdir. Genel olarak fibroblastik hücrelerden olan insan fötal diploid hücreleri geniş bir yelpazede virüslerin (HSV, CMV, VZV, adenovirüsler, pikornavirüsler gibi) çoğaltılmasını destekler. Bir insan kanserinden köken alan sürekli çoğalabilen epitelyal HeLa hücreleri solunumsal sinsityal virüs (RSV), adenovirüsler ve HSV çoğaltılması için mükemmel hücrelerdir. Klinik olarak önemli olan pek çok virüs bu hücre kültürlerinden en az birisinde çoğaltılabilir.

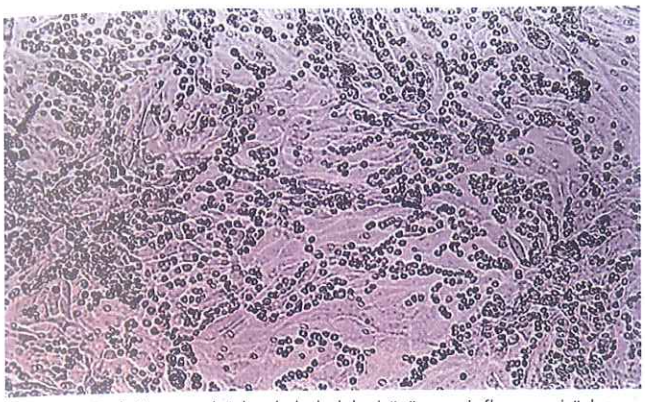
Viral Saptama

Bir virüs, tek tabaka (monolayer) hücrelerde virüsün indüklediği CPE'nin gözlenmesiyle (Kutu 50–3; Şekil 50–4) veya enfekte hücre kültürünün immünofloresans veya genom analiziyle saptanabilir ve başlangıç olarak tanımlanabilir. Örneğin, tek bir virüs etrafındaki hücreleri enfekte eder, yayılır ve onları öldürür (**plak**). Hücre kültürünün tipi, CPE özellikleri ve virüsün çoğalma hızı klinik olarak önemli pek çok virüsün başlangıç olarak tanımlanması için kullanılır. Tanımlamadaki bu yaklaşım, seçici ayırıcı besiyerindeki kolonilerin üreme ve morfolojilerine dayalı olarak bakterilerin tanımlanmasıyla benzerdir.

Bazı virüsler klinik viroloji laboratuvarlarında kullanılan tipik hücre kültürlerinde yavaş olarak ürer veya hiç üremezler ya da kolayca bir CPE oluşturmazlar. Bunlardan bazıları personel için tehlikeli hastalıkları neden olurlar. Bu virüsler çoğunlukla



Şekil 50–4. HSV enfeksiyonu CPE'si. **A.** Enfekte olmamış Vero hücreleri (Afrika yeşil maymun böbrek hücre dizisi) **B.** Enfekte Vero hücrelerinde yuvarlaklaşma, çok çekirdekli hücreler ve tek tabakanın kaybolması görülmektedir. Ok işaretleri sinsityaları göstermektedir.



Şekil 50–5. İnfluenza virüsler, kabakulak virüsü, parainfluenza virüsler veya togavirüslerle enfekte hücrelere eritrositlerin hemadsorbsiyonu. Bu virüsler seçilmiş hayvan türlerine ait eritrositleri bağlayan bir hemaglutinini yüzeylerinde eksprese ederler.

serolojik bulgulara dayalı olarak ya da viral genom veya proteinlerin saptanması sayesinde tanınır.

Karakteristik viral özellikler klasik bir CPE oluşturmayan virüslerin tanımlanması için de kullanılabilir. Örneğin rubella virüs bir CPE oluşturmaz ancak **heterolog interferans** denilen bir işlemle pikornavirüslerin replikasyonuna engel olurlar ve bu da rubella virüsün tanımlanmasında kullanılabilir. İnfluenza virüs, parainfluenza virüs, mumps virüs ve togavirüs ile enfekte olan hücreler belirli hayvan türlerinin eritrositlerini bağlayan viral bir glikoproteini (hemagglutinin) hücre yüzeyinde eksprese eder (**hemadsorpsiyon**) (Şekil 50–5). Bu tür virüsler hücre kültür ortamına salındıklarında **hemaglütinasyon** denilen ve eritrositlerin aglutinasyonu işlemiyle saptanabilir. Bir virüs **hemaglütinasyon inhibisyonu (HI)** denilen hemaglutinasyonu engelleyen özgül antikorlarla tanımlanabilir. Herpes simpleks virüs enfeksiyonunun saptanmasında yenilikçi bir yaklaşım, β-galaktozidaz enzimini eksprese eden ve HSV ile enfekte olduğunda mavi boyanabilen [enzyme-linked virus inducible system (ELVIS)], genetik olarak modifiye edilmiş doku kültür hücrelerini kullanır.

Bir virüs, aşağıdaki özellikleri gösteren en fazla dilüsyonun belirlenmesiyle kantite edilebilir (**titre**):

1. **Doku kültür dozu (TCD50):** doku kültür hücrelerinin yarısında sitopatik etkiler oluşturan virüs titresi.
2. **Letal doz (LD50):** test hayvanlarının %50'sini öldüren virüs titresi.
3. **Enfeksiyöz doz (ID50):** test hayvanlarının %50'sinde saptanabilir bir semptom, antikor veya diğer cevabın başlamasını sağlayan virüs titresi.

Enfeksiyöz virüslerin miktarı, örneğin on kat dilüsyonuyla oluşan plakların sayısıyla da değerlendirilebilir (**plak oluşturan üniteler-plaque-forming units**). Viral replikasyon sırasında çok sayıda defektif viral partikül üretildiği için viral partiküllerin (elektron mikroskopisi ile belirlenen) plak oluşturan ünitelere oranı daima birden daha büyüktür.

Kültür Sonuçlarının Yorumu

Genelde konak dokuda, beyin omurilik sıvısında, kanda veya veziküler sıvıda herhangi bir virüsün saptanmasının oldukça anlamlı bir bulgu olması beklenir. Ancak viral saçılma altta yatan bir duruma (başka bir enfeksiyon, immüniteyi baskılayan bir durum, stres gibi) bağlı olarak da indüklenmiş olabilir veya hastalık semptomlarıyla ilişkisiz de olabilir. Bazı virüsler etkilenen kişide semptomlara neden olmaksızın (enterovirüslerin dışkıda) haftalardan aylara hatta yıllara varan periyotta (HSV veya CMV'nin orofarinks ve vajinada; adenovirüslerin orofarinks ve intestinal yolda) aralıklı olarak saçılabilir. Aynı şekilde bir örnek uygun şekilde işleme alınmamışsa, nötralizan antikor içeriyorsa ya da saçılmadan önce veya sonra örnek alınmışsa virüs izole edilemeyebilir.

Viral Proteinlerin Saptanması

Viral replikasyon esnasında enzimler ve diğer proteinler üretilir ve bunlar biyokimyasal, immünolojik ve moleküler biyolojik yöntemlerle saptanabilir (Kutu 50–4). Viral proteinler elektroforez ile ayrıştırılabilir ve oluşan paternler farklı virüslerin tanımlanması ve ayrımında kullanılır. Örneğin HSV ile enfekte hücre proteinleri ve viral proteinler elektroforetik olarak ayrıldığında HSV–1 ve HSV-2'nin farklı tipleri ve suşları farklı paternler gösterir.

Karakteristik enzimlerin saptanması ve analizi veya aktiviteleri özgül virüsleri tanımlayabilir veya miktarını belirleyebilir. Örneğin serum veya hücre kültüründe revers transkriptazın bulunması bir retrovirus varlığını gösterir. Benzer şekilde hemaglütinasyon veya hemadsorbsiyon influenza virüslerin ürettiği hemaglütininin kolayca analiz edilmesinde kullanılabilir.

Antikorlar, klinik örneklerde veya hücre kültürlerinde (immünohistokimya) virüs ve viral antijenlerin saptanması,

Kutu 50-4. Viral Protein ve Nükleik Asit Testleri

Proteinler
Protein paternleri (elektroforez)
Enzim aktiviteleri (revers transkriptaz gibi)
Hemaglutinasyon ve hemadsorbsiyon
Antijen saptama (direk ve indirek floresans, ELISA, Western blot gibi)
Nükleik Asitler
Restriksiyon endonükleaz enzim kesim paternleri
Segmentli RNA virüsleri için RNA büyüklükleri (elektroforez)
In situ DNA genom hibridizasyonu (sitokimya)
Southern, Northern ve dot blotlar
PCR (DNA)
Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RNA)
Gerçek zamanlı (Real-time) PCR
Dallı zincir DNA ve ilgili testler (DNA, RNA)
PCR, polimeraz zincir reaksiyonu

tanımlanması ve miktarının ölçülmesi için duyarlı ve özgül araçlar olarak kullanılabilir. Özellikle monoklonal ve monospesifik antikorlar virüslerin ayrımında yararlıdır. Hücre yüzeyindeki veya içindeki viral antijenler **immünofloresan** ve enzim immünoassay (EIA) ile saptanabilirler (bkz. Bölüm 17, Şekil 17–2 ve 17–3). Enfekte hücreden salınan virüs veya antijen **enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA),** radioimmunoassay (RIA) ve **lateks aglutinasyon (LA)** ile saptanabilir (açıklamalar için bkz. Bölüm 17). Özgül viral antijenler için testler ticari olarak elde edilebilir.

CMV ve diğer virüslerin saptanmasında hücre kültürü ve immünolojik yöntemlerin kombinasyonu kullanılabilir. Bu yöntemde klinik örnek santrifüjlenerek **shell vial** (cam tüp) tabanında bulunan ince cam tabakası üzerinde bulunan hücrelerle muamele edilir. Bu basamak ince cam tabaka üzerinde bulunan hücrelerin enfeksiyonunun etkinliğini arttırır ve hızlandırır. Bu hücrelerde, viral üremenin kanıtı olan CPE'nin 7–14 günde oluşmasını beklemek yerine 24 saat içinde saptanabilen erken viral antijenler immünofloresans (**direk floresans**) veya EIA ile analiz edilir.

Viral Genetik Materyalin Aranması

Virüsün aile, tip ve suş özelliklerinin ayrımında genom yapısı ve genetik dizi esastır (bkz. Kutu 50–4). Ribonükleik asit (RNA) elektroforez paternleri (influenza, reovirüs) veya viral DNA genomun restriksiyon endonükleaz fragman parçaları (RFLP) bu virüslerin genetik parmak izi gibidir. HSV–1 ve HSV-2'nin farklı suşları bu şekilde RFLP ile ayrılabilir. Viral genomun saptanması için daha yeni yöntemlerde sekansa özgü genetik problar ve PCR gibi amplifikasyon yaklaşımları kullanılır ve bu da enfeksiyöz virüsün en az riskle daha hızlı analizine imkan tanır.

Viral genomun özgül bölgelerine komplementer diziler olan DNA probları virüsün saptanmasında antikorlar gibi duyarlı ve özgül araçlar olarak kullanılabilir. Bu problar viral replikasyon yokken bile virüsü saptayabilir. DNA prob analizi özellikle yavaş replike olan veya üremeyen dolayısıyla CPE görülmeyen CMV ve insan papillomavirüsü gibi virüslerin veya immünolojik testlerle viral antijenleri saptanamayan virüslerin aranmasında yararlıdır (bkz. Bölüm 16, Şekil 16–3). Fiske edilmiş doku biyopsi örneklerinde bulunan özgül viral diziler in situ hibridizasyon ile saptanabilir.

Viral genomlar klinik örneklerinde **dot blot** veya **Southern blot analizi** ile de saptanabilir. Son yöntem için, viral genom veya restriksiyon endonükleaz ile kesilip elektroforetik olarak ayrılmış genom parçaları nitroselüloz bir membran üzerine aktarılır. Daha sonra DNA probların hibridizasyonu ile nitroselüloz membran üzerindekiler saptanır. Nitroselüloz membran üzerine aktarılan elektroforetik olarak ayrılmış viral RNA da (**Nouthern blot**-RNA; DNA prob hibridizasyonu) aynı şekilde saptanabilir. DNA problar otoradyografi, floresan veya EIA benzeri yöntemlerle araştırılır. Virüslerin saptanabilmesi için pek çok viral prob ve kit günümüzde ticari olarak mevcuttur.

Pek çok laboratuvar için, **PCR, revers transkriptaz PCR (RT-PCR)** ve bu tür yöntemlerle viral genomların saptanması bazı virüslerin aranması ve tanımlanmasında en temel araçlar haline gelmiştir. PCR için uygun primerlerin kullanılmasıyla hedef dizi birkaç saat içerisinde milyonlarca kez çoğaltılabilir. Bu teknik retrovirüsler, herpes virüsler, papillomaviruslar, diğer papovavirüsler ve düşük konsantrasyonda bulunan virüslerin varlığının kanıtı olarak veya hücre kültüründe izolasyonu çok tehlikeli olan virüslerin latent ve entegre dizilerini saptamada özellikle kullanışlıdır. RT-PCR'da viral RNA'yı DNA'ya çevirmek için retroviral revers transkriptaz kullanılır, daha sonra viral nükleik asit dizilerinin PCR amplifikasyonu gerçekleştirilir. Bu yaklaşım, 1993'te New Mexico'daki salgına neden olan Hantavirüs'lerin tanımlanması ve ayrımında çok yararlı olmuştur.

Bir hastadaki HIV miktarının kantitasyonu (viral yük) **gerçek zamanlı PCR (real-time PCR)** ile tanımlanabilir. Bir kan örneğindeki HIV genom konsantrasyonu genomik DNA'nın PCR amplifikasyon oranıyla ilişkilidir.

PCR diğer HIV genom amplifikasyon tekniklerinin prototipidir. **Transkripsiyona dayalı amplifikasyon** tekniğinde komplementer DNA (cDNA) yapmak için revers transkriptaz ve viral diziye özgü primerleri kullanılır ve T7 bakteriyofajdan elde edilen DNA bağımlı RNA polimerazın tanıdığı bir dizi eklenir. DNA, T7 RNA polimeraz ile RNA'ya çevrilir ve yeni RNA dizileri ilgili diziyi çoğaltmak için yeniden reaksiyona girer. PCR'dan farklı olarak bu reaksiyonlar özel bir ekipman gerektirmez.

Diğer bazı genom çoğaltma ve saptama yaklaşımları ELISA'ya benzerdir. Bu yöntemler viral genomu yakalamak için ilgili viral genomik dizilere komplementer olan sabitlenmiş DNA dizilerini kullanır. Bunu, bir saptama sistemi içeren bir diğer komplementer dizinin bağlanması takip eder. cDNA dizisi, tüm dallarında saptanabilir düzeyde bir sinyal çoğalma reaksiyonu oluşan geniş bir **dallanmış DNA zincirine** bağlanabilir. Bu sistemin bir diğer varyasyonu plak kuyucuğundaki viral DNA-RNA prob hibridlerini yakalamak için DNA-RNA komplekslerini tanıyan bir antikoru kullanır, bunu genomun varlığını saptamak için enzimle işaretli bir antikor ve ELISA yöntemleri takip eder. ELISA'ya benzer şekilde bu yöntemler otomatize olabilir ve virüslere ait bir panel kurulabilir.

Viral Seroloji

Humoral immün cevaplar hastaların enfeksiyon geçmişleriyle ilgili bilgi sağlar. Serolojik çalışmalar izole edilmesi ve hücre kültüründe üretilmesi zor virüsler ve aynı şekilde uzun süreli hastalık etkeni virüslerin (bkz. Kutu 17–2) tanımlanmasında kullanılır. Seroloji virüs ve o virüsün suş ve serotiplerini tanımlamak için, hastalığın akut mu kronik mi olduğunu anlamak

için ve bir enfeksiyonun primer mi yoksa tekrarlayan bir enfeksiyon mu olduğunu tanımlamak için kullanılabilir. Primer bir enfeksiyonun ilk 2–3 haftası süresince görülen **virüse özgü immunoglobulin (Ig) M antikoru**nun saptanması genellikle yeni bir primer enfeksiyonu gösterir. Hastalığın akut fazı esnasında alınan serum ile en az 2–3 hafta sonra konvelesan faz esnasında alınan serum arasında **antikor titresindeki** en az **dört katlık bir artış serokonversiyonu** gösterir. Hayatın ilerleyen dönemlerindeki reenfeksiyon veya rekürrens anamnestik (sekonder veya artmış) bir cevaba neden olur. Bir hastalığın (örn. herpes virüsler) sık tekrarından muzdarip olan hastalarda antikor titreleri yüksek seyredebilir.

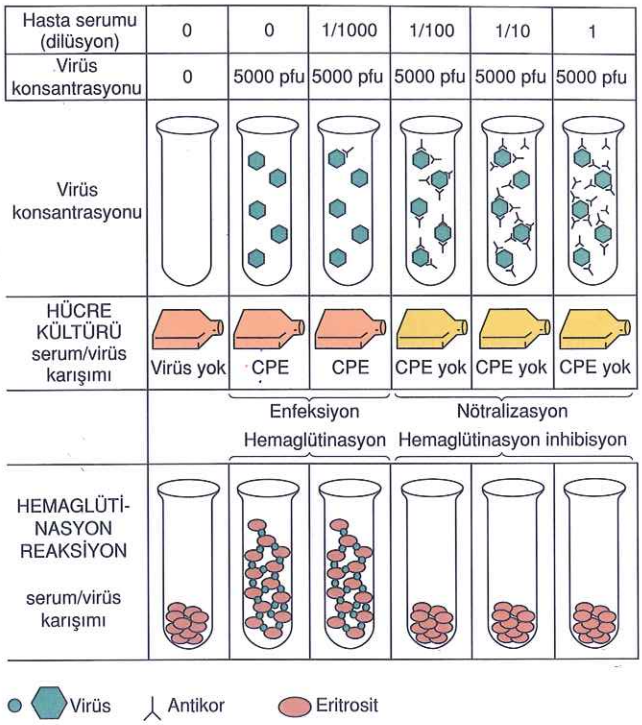
İki kat seri dilüsyonlara dayalı olan serolojik yöntemlerin doğası gereği sonuçlar tam kesin olmadığından serokonversiyonu göstermek için akut ve konvelesan faz serumları arasında en az dört katlık bir artış gereklidir. Örneğin 512 ve 1023 ünite antikoru olan örnekler, 512 kat dilüsyonda sinyal verirken 1024 kat dilüsyonda sinyal vermezler. Bu durumda her iki örneğin titresi 512 olarak raporlanacaktır. Diğer taraftan 1020 ve 1030 ünite antikoru olan örnekler belirgin olarak farklılık göstermese de sırasıyla 512 ve 1024 olarak rapor edilecektir.

Kronik bir enfeksiyonun seyri de serolojik profiliyle değerlendirilebilir. Özellikle bazı anahtar rolü olan viral antijenlere karşı oluşan antikorların saptanması ve titreleri bazı virüslerin neden olduğu hastalığın aşamasını belirlemede kullanılabilir. Bu yaklaşım özellikle yavaş seyirli viral enfeksiyonların (hepatit B, Epstein-Barr virüsün neden olduğu enfeksiyöz mononükleoz gibi) tanısında yararlıdır. Genelde ilk saptanabilen antikorlar immün sistemi en çok uyaran antijenlere (viryon veya enfekte hücre yüzeylerinde eksprese olan) karşı oluşur. Enfeksiyonun ilerleyen safhalarında virüsle veya hücresel immün yanıtla hücreler lize olduğunda, hücre içi viral proteinler ve enzimlere karşı oluşan antikorlar da saptanır. Örneğin Epstein-Barr virüsün zarf ve kapsid antijenlerine karşı oluşan antikorlar ilk önce saptanır. Daha sonra konvelesan dönem esnasında Epstein-Barr virüs nükleer antijeni gibi çekirdek antijenlere karşı antikorlar saptanır.

Bazı hastalıkların tanısında, birkaç virüse ait yöntemin bulunduğu serolojik bir dizi veya panel kullanılabilir. Lokal epidemiyolojik faktörler, zaman ve hasta faktörleri (immün yetmezlik, seyahat, özgeçmiş ve yaş gibi) bir panele dahil edilecek virüs testlerinin seçimini etkiler. Örneğin HSV ve kabakulak, batı ve doğu at ensefalitleri, St. Louis, Batı Nil ve Kaliforniya ensefalitleri etkeni virüsler santral sinir sistemi hastalıkları için oluşturulan panelin içinde olabilir.

Serolojik Test Yöntemleri

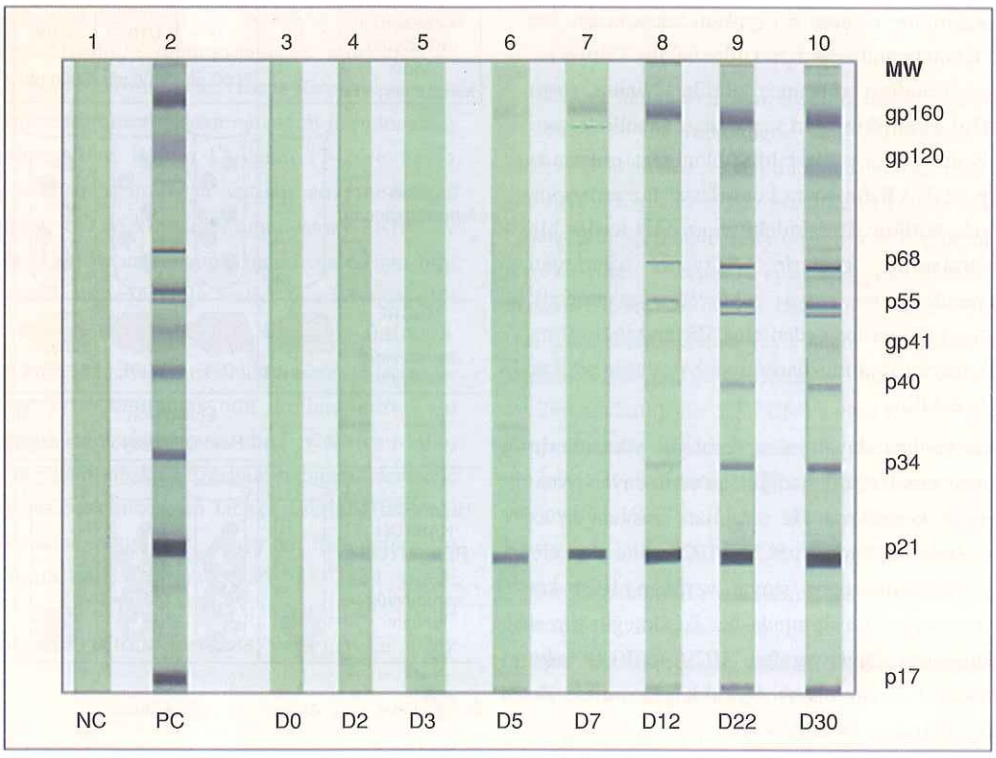
Virolojide kullanılan serolojik testler Bölüm 17, Kutu 17-1'de listelenmiş ve ayrıca Bölüm 1'de açıklanmıştır. **Nötralizasyon** ve



Şekil 50–6. Nötralizasyon, hemaglütinasyon ve hemaglütinasyon önlenim yöntemleri. Gösterilen yöntemde on kat serum dilüsyonları virüsle birlikte inkübe edilmiştir. Daha sonra karışımlara ait porsiyonlar hücre kültürlerine veya eritrositlere eklenmiştir. Antikorların yokluğunda virüs tek tabaka hücreleri enfekte etmiştir (CPE ile gösterilmiştir) ve hemaglütinasyon (eritrositlerin jelimsi süspansiyon oluşturması) olmuştur. Antikor varlığında enfeksiyon engellenmiş (nötralizasyon), hemaglütinasyon inhibe olmuş ve eritrositlerin çökelti oluşturmasını sağlamıştır. Serumdaki antikor titresi 100 pfu, (plaque-forming units) dir.

HI testleri antikorun virüsü tanıması ve ona bağlanması temeline dayanır. Virüsün antikorla kaplanması onun indikatör hücrelere bağlanmasını engeller (Şekil 50–6). Nötralizasyon antikorlar aracılığı ile doku kültüründeki hücrelerin virüsle enfeksiyonunu ve sitopatik etkilerini inhibe eder. Bir nötralizasyon antikor cevabı virüs ve suşa özgüdür. Antikor oluşumu sıklıkla semptomların başlangıcıyla gelişir ve uzun süre devam eder. HI değişik hayvan türlerinin (tavuk, kobay, insan gibi) eritrositlerini seçici olarak aglütine eden virüslerin tanımlanması için kullanılır. Serumdaki antikor standardize edilmiş bir miktar virüsün eritrositlere bağlanması ve onları aglütine etmesini önler.

İndirek floresan antikor testi ve **LA, ELISA** ve **RIA** gibi solid faz immün yöntemler sıklıkla viral antijen ve antiviral antikor saptanması ve kantitasyonunda kullanılır. ELISA testi hepatit B, C ve HIV seropozitif kişileri elimine etmek için kan bağışında tarama amaçlı kullanılır. **Western blot** analizi serokonversiyonun ve enfeksiyonun doğrulanmasında HIV için çok önemlidir. Burada, elektroforez ile ayrılıp, filtre kağıdı (nitroselüloz, naylon gibi) üzerine aktarılmış (blotlanmış) özgül viral proteinlerin hasta



Şekil 50–7. HIV antijen ve antikorlarının Western blot analizi. HIV protein antijenleri elektroforetik olarak ayrılmış ve nitroselüloz kağıt stripler üzerine blotlanmıştır. Strip hasta antikorlarıyla inkübe edilmiş, bağlanmayan antikorların temizlenmesi için yıkanmış ve daha sonra enzimle işaretli antihuman antikor ve renk değişikliğine neden olan substrat ile reaksiyona sokulmuştur. HIV ile enfekte bireyden alınan serum HIV'in majör antijenik proteinlerine bağlanmış ve onları tanımlamıştır. Bu veriler HIV ile enfekte bir bireyin 0. günden (D0) 30. güne (D30) kadar toplanan serumlarının serokonversiyonunu bilinen pozitif kontrol (PC) ve negatif kontrol (NC) ile karşılaştırmalı olarak göstermektedir. (*Kuritzkes DR: Diagnostic tests for HIV infection and resistance assays. In Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'ten alınmıştır.*)

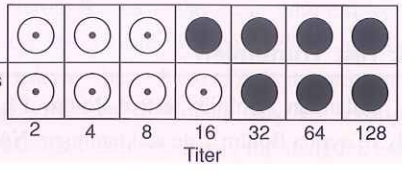
antikoruyla muamelesi ve enzimle konjuge antihuman antikorla görülür hale getirilmesiyle HIV enfeksiyonu doğrulanır (Şekil 50–7).

Serolojik Yöntemlerin Kısıtlılıkları

Bir antiviral antikorun varlığı önceki enfeksiyonu gösterir ancak mevcut enfeksiyonu göstermek için yeterli değildir. Virüse özgü IgM'nin bulunması, akut ve konvelasan serum antikorları arasında dört katlık artış olması veya özgül antikor profilleri mevcut enfeksiyonun göstergeleridir. Yanlış pozitif veya yanlış negatif test sonuçları tanıda karışıklığa neden olabilir. Ayrıca hasta antikorları viral antijenlerle bir immün kompleks içinde bağlanmış olabilir (hepatit B hastalarında görüldüğü gibi), buna bağlı olarak antikorların saptanması önlenmiş olur. Farklı virüsler arasındaki serolojik çapraz reaksiyonlar da (parainfluenza ve mumps virüslerinin yakın antijenleri) enfeksiyona neden olan etkenin tanımlanmasında karışıklığa neden olabilir. Diğer taraftan yöntemde kullanılan antikor aşırı derecede özgül (çok miktarda monoklonal antikor) olabilir ve aynı ailenin içindeki diğer virüsleri tanımayabilir, böylece yanlış-negatif sonuç alınmasına neden olur (örn. rinovirüs). Klinik semptomların iyi anlaşılması ve serolojik yöntemlerle ilgili potansiyel problemlerin ve kısıtlılıkların bilinmesi tanıya yardım eder.

Sorular

1. Kuduz nedeniyle ölen birisinden otopside beyin dokusu alındı. Beyin dokusunda kuduz virüsü ile enfekte hücrelerin varlığını doğrulamak için hangi işlemler uygulanmalıdır?
2. Vajinal papilloması (siğil) olan bir kadından bir servikal Papanicolaou sürüntüsü alındı. Bazı papilloma tipleri servikal karsinom ile ilişkilidir. Hangi yöntem veya yöntemler servikal sürüntüdeki papillomanın saptanması ve tanımlanması için kullanılır?
3. Hukuksal bir olgu hakkında HSV enfeksiyon kaynağının tanımlanmasıyla bir karara varılacak. Enfekte kişi ve temas ettiği iki kişiden serum ve viral izolatlar elde ediliyor. Kişinin HSV–1 ile mi yoksa HSV–2 ile mi enfekte olup olmadığını tanımlamak için hangi yöntemler kullanılabilir? Her üç kişiden de elde edilen HSV tip ve suşlarını karşılaştırmak için hangi yöntemler kullanılabilir?
4. 50 yaşında bir adamın grip benzeri semptomları var. Aşağıdaki şekil hastalığın ortaya çıktığı (akut) dönemde ve 3 hafta sonra alınan serum örnekleriyle yapılan HI test sonuçlarını göstermektedir. HI test verileri yaygın influenza A suşunu (H3N2) üst düzeyde doğru olarak göstermektedir. Siyah daireler hemaglutinasyonu göstermektedir. Buna göre hasta yaygın influenza A suşu ile enfekte midir?



Sorular—devamı

5. Bir polis memurunun parmağına kazayla ilaç bağımlısı birinin şırınga iğnesi batıyor. HIV ile enfekte olabileceğinden şüphe-leniliyor. Bir ay sonra analiz için polis memurundan örnekler alınıyor. Adamın virüsle enfekte olup olmadığını belirlemek için en uygun yöntem hangisidir? Bu olguda virüse karşı antikor cevabını saptamak için çok erken olabilir. Virüs veya viral bileşenleri test etmek için hangi işlemler uygun olur?

Kaynakça

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: Baily and Scott's Diagnostic Microbiology, 11th ed. St Louis, Mosby, 2007.

Hsiung GD: Diagnostic Virology, 3rd ed. New Haven, Conn, Yale, 1982.

Knipe DM, Howley PM: Fields' Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Lennette EH: Laboratory Diagnosis of Viral Infections, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 1999.

Menegus MA: Diagnostic virology. In Belshe RB (ed): Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1991.

Murray PR: Pocket Guide to Clinical Microbiology, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2004.

Murray PR, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Specter S, et al: Clinical Virology Manual, 3rd ed. Washington, DC, ASM Press, 2000.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

Web Sitesi

Hücre kültüründe virüsler: www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/ linda.html.

51

Papilloma ve Polyomavirüsler

Çeviren: Derya Mutlu

Eskiden **papovavirüs** olarak isimlendirilen virüs ailesi artık iki virüs ailesine bölünmüştür; *Papillomaviridae* ve *Polyomaviridae* (Tablo 51-1). Bu virüsler, konak hücreye bağlı olarak, litik, kronik, latent ve transforme edici enfeksiyonlar oluşturabilme yeteneğine sahiptirler. İnsan papillomavirüsleri (HPV'ler) **siğillere** neden olurlar ve birçok genotip insan kanseri ile ilişkilidir (örn. **servikal karsinoma**). *Polyomaviridae* üyeleri olan BK ve JC virüsler, genellikle asemptomatik enfeksiyonlar oluştururlarken, immün sistemi baskılanmış bireylerde sırasıyla böbrek hastalığına ve ilerleyici **multifokal lökoensefalopatiye (PML)** neden olurlar. Simian virüs 40 (SV40) polyomavirüslerin prototipidir.

Papillomavirüsler ve Polyomavirüsler küçük, zarfsız, ikozahedral kapsidli ve çift sarmallı çembersel deoksiribonükleik asit genomuna sahip virüslerdir (Kutu 51-1). Hücre büyümesini destekleyen proteinleri kodlarlar. Hücre büyümesinin desteklenmesi, permisif hücre tiplerinde litik viral enfeksiyonları kolaylaştırırken, **nonpermisif olan bir hücreyi onkojenik olarak dönüştürebilir**. Polyomavirüsler, özellikle de SV40, onkojenik virüs modelleri olarak kapsamlı şekilde çalışılmıştır.

İnsan Papillomavirüsleri

Yapı ve Replikasyon

HPV'lerin sınıflandırılması DNA dizi homolojileri temel alınarak yapılmaktadır. En az 100 tip identifiye edilmiş ve 16 grup (A'dan P'ye) içerisinde sınıflandırılmıştır. HPV daha ileri olarak, duyarlı dokular temelinde **kutanöz HPV** ve **mukozal HPV** olarak ayrılabilir. Mukozal HPV'ler içerisinde servikal kanserle ilişkili bir grup bulunmaktadır. Benzer gruplardaki virüsler çoğunlukla benzer tipte siğillere neden olmaktadırlar.

HPV'nin **ikozahedral kapsidi** 50-55 nm çapındadır ve 72 kapsomer oluşturan iki yapısal proteinden meydana gelmiştir (Şekil 51-1). HPV genomu **çemberseldir** ve yaklaşık 8000 baz çifti içermektedir. HPV DNA'sı virüse bağlı olarak yedi ya da sekiz erken gen (E1'den E7'ye) ve iki geç ya da yapısal gen (L1 ve L2) kodlar. Bu dizilerin yukarısında yer alan kontrol bölgesi içerisinde, transkripsiyonu kontrol eden diziler, erken proteinlerde ortak olan N terminal dizileri ve replikasyon orijini yer almaktadır. Tüm genler tek bir sarmalda yer almaktadır (pozitif polariteli sarmal) (Şekil 51-2).

HPV replikasyonu, deri ya da mukozal epitel farklılaşması tarafından belirlenen konak hücre transkripsiyon mekanizmaları tarafından kontrol edilir (Şekil 51-3). Virüs bazal tabakaya deri üzerindeki çatlaklardan ulaşır. Virüsün erken genleri hücre büyümesini uyarmakta, bu da hücre bölündüğü sırada, konak hücre DNA polimerazı ile viral genomun replikasyonunu kolaylaştırmaktadır. Virüsle indüklenen hücre sayısı artışı bazal hücre tabakasının ve stratum spinosum'un kalınlaşmasına neden olmaktadır (siğil ya da papilloma). Bazal tabaka farklılaştıkça, farklı tabaka ya da deri ve mukozalarda eksprese olan nükleer faktörler, farklı viral genlerin transkripsiyonlarını arttırırlar. Viral genlerin ekspresyonu, spesifik keratinlerin ekspresyonu ile korelasyon gösterir. Yapısal proteinleri kodlayan geç genler, sadece farklılaşmasını tamamlayan en üst tabakada eksprese olurlar ve nükleusta virüs parçaları bir araya gelir. Enfekte deri hücreleri matürasyonlarını tamamlayıp, yüzeye doğru yol alırken, virüs matürasyonunu tamamlar ve üst tabakanın ölü hücreleri ile birlikte ayrılır.

Patogenez

Papillomavirüsler, derinin yassı epitel hücrelerini (**siğiller**) ve mukoz membranları (**genital, oral** ve **konjunktival papillomalar**) enfekte edip replike olarak, epitel proliferasyonunu indüklerler. HPV tipleri dokuya özgüdürler ve bu nedenle de farklı hastalık tablolarına neden olurlar. Siğiller; virüsün hücre büyümesini stimüle etmesi ve bazal tabakanın, stratum spinosumun ve bununla birlikte stratum granulosum'un da kalınlaşması sonucu oluşmaktadır. Papillomavirüs enfeksiyonlarının karakteristik bulgusu olan koilositler, büzüşen çekirdek etrafında düzgün halolar içeren keratinositlerdir. Bir siğilin oluşumu için gereken süre genellikle 3-4 aydır (Şekil 51-4).

Tablo 51-1. İnsan Papiloma ve Polyomavirüsleri ve Hastalıkları

Virüs	Hastalık
Papillomavirüs	Siğiller
Polyomavirüs	
BK virüs	Böbrek hastalığı*
JC virüs	İlerleyici multifokal lökoensefalopati*

** Hastalık immün baskılanmış hastalarda oluşur.*

Kutu 51-1. Polyomavirüslere ve Papillomavirüslere Özgü Özellikler

Küçük ikozahedral kapsidli viryon
Çift sarmallı sirküler DNA genomu nükleusta replike olur ve bir araya getirilir.
Papillomavirüs: 1'den 58'e ve daha fazlasına kadar **HPV** tipleri (DNA homolojilerine, doku tropizmlerine ve onkogenezle ilişkilerine göre tiplendirilen genotipler olarak tanımlanırlar)
Polyomavirüs: SV40, **JC virüs** ve **BK virüs**
Virüslerin doku tropizmi, reseptörler arası ilişkiler ve hücrenin transkripsiyonel mekanizmaları tarafından belirlenmektedir.
Virüsler, hücresel büyüme baskılayıcı proteinleri olan p53'e ve p105RB'ye (p105 retinoblastoma geni ürünü) bağlanarak hücre büyümesini arttıran proteinler kodlarlar. Polyoma T antijeni p105RB'ye ve p53'e bağlanır. **Papilloma E6 p53'e ve E7 p105RB'ye bağlanır.**
Virüsler permisif hücrelerde litik enfeksiyonlara neden olurlarken, permisif olmayan hücrelerde, abortif, persistan ya da latent enfeksiyonlara neden olurlar ya da hücreleri **immortalize (transforme)** ederler.

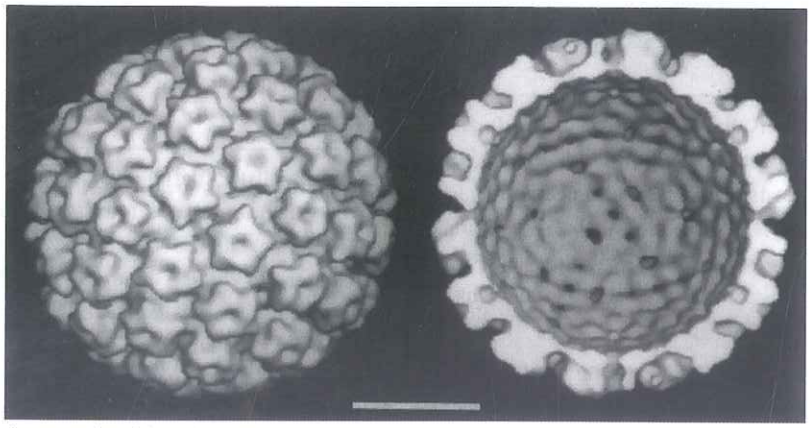
Viral enfeksiyon lokal olarak kalmaktadır ve genellikle kendiliğinden kaybolabilir ancak tekrarlayabilir. HPV'nin patojenik mekanizmaları 51-2 no'lu kutuda özetlenmiştir.

HPV enfeksiyonlarının ortadan kaldırılmasında ve kontrolünde doğal ve hücresel bağışık yanıt önemlidir. HPV, koruyucu immün yanıttan kaçabilir ya da koruyucu immün yanıtı baskılayabilir. Çok düşük düzeylerdeki antijen ekspresyonuna ek olarak ("ölmek üzere", farklılaşmasını tamamlamış deri hücreleri hariç), keratinositler, replikasyon için öncelikli bir alandır. İnflamatuvar yanıtlar, koruyucu sitolitik cevap için ve siğillerin iyileşmesini desteklemek için gereklidir. İmmün baskılanmış bireyler nükslerle ve daha ciddi papillomavirüs tabloları ile karşılaşmaktadırlar.

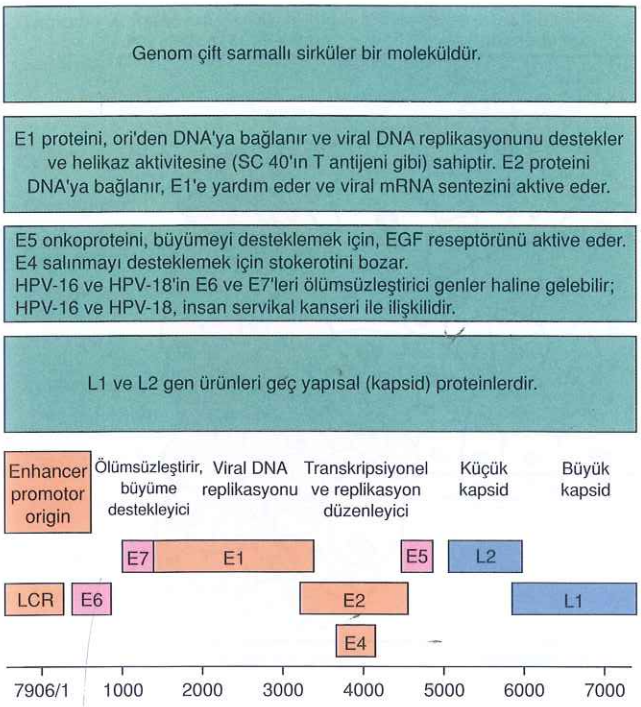
HPV'nin onkojenik potansiyeli, geniş ölçüde çalışılmıştır. Viral DNA benign ve malign tümörlerde, özellikle de mukozal papillomalarda saptanmıştır. HPV-16 ve HPV-18 servikal papillomalara ve displaziye neden olmakta ve **servikal karsinomaların en az %85'i entegre HPV DNA içermektedir.** Entegrasyonu kolaylaştırmaya yönelik olarak, sirküler genomun E1 ya da E2 genlerinden kırılması, sıklıkla bu genlerin inaktivasyonunu ve E6 - E7 genlerini de içeren diğer HPV genlerinin ekspresyonunu engellemeden, viral replikasyonun durmasına neden olmaktadır (Şekil 51-5). HPV-16 ve HPV-18'in E6 ve E7 proteinleri, hücresel büyüme baskılayıcı (transformasyon–baskılayıcı) proteinler olan p53 ve p105 retinoblastoma geni ürününe (p105RB) bağlanmaları ve inaktive etmelerinden dolayı **onkogenler** olarak tanımlanmışlardır. E6 proteini p53 proteinine bağlanır ve onu parçalanma için hedef haline dönüştürür. E7, p105RB'ye bağlanır ve proteini inaktive eder. Hücre büyümesi üzerinde bu baskılayıcı unsurlar olmadığında, hücreler, mutasyona, kromozomal aberasyonlara kofaktör mekanizmaların etkisine daha duyarlı hale gelerek kansere dönüşmektedir.

Epidemiyoloji

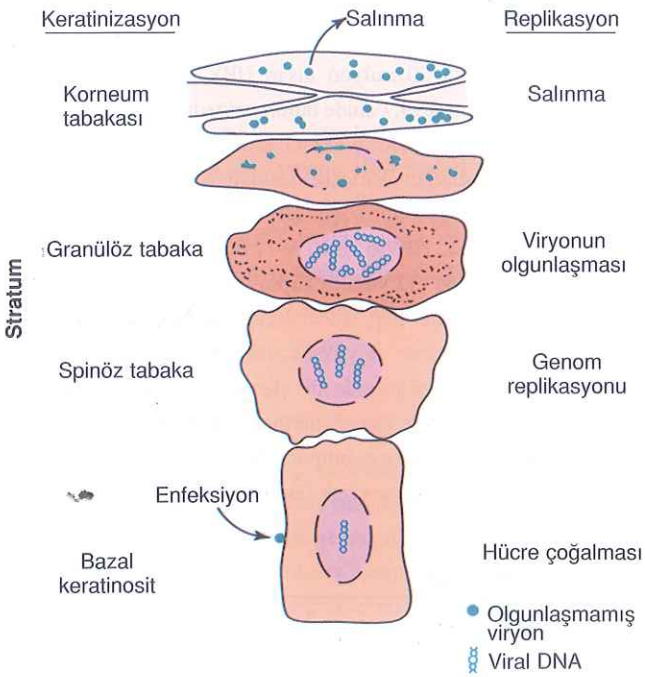
HPV inaktivasyona direnç göstermekte ve mobilya yüzeyleri, banyo zeminleri ve havlular gibi cansız nesnelerle bulaşabilmektedir (Kutu 51-3). Asemptomatik taşıyıcılık bulaşı kolaylaştırabilmektedir. HPV enfeksiyonu (1) deri ya da mukozadaki çatlaklardan doğrudan temasla, (2) seksüel birleşme sırasında ya da (3) bebeğin doğum kanalından geçişi esnasında kazanılmaktadır.



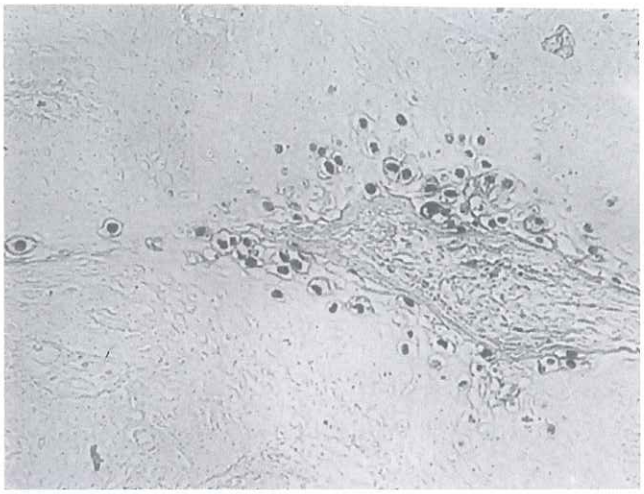
Şekil 51–1. İnsan papillomavirüsünün (HPV) kriyoelektron mikroskopik görüntülerinin bilgisayarla oluşturulmuş resimleri. Solda, HPV'nin yüzey görünümü, ikozadeltahedron formunda düzenlenmiş 72 kapsomeri göstermektedir. Bütün kapsomerler (pentonlar ve hekzonlar), düzgün, beş köşeli yıldız şekli görünümü oluşturmaktadır. Sağda, kapsidin bilgisayar kesiti, kapsid içerisindeki kapsomerlerin ve kanalların birbirleri ile etkileşimlerini göstermektedir. *(Baker TS, et al: Biophys J 60:1445-1456, 1991.)*



Şekil 51–2. İnsan Papillomavirüs tip 16 (HPV-16) genomu. DNA normalde çift sarmallı sirküler bir moleküldür ancak burada lineer formda gösterilmiştir. E6, p53'e bağlanan ve parçalanmasını destekleyen onkogen protein; p105RB'ye bağlanan onkogen protein (p105 retinoblastoma gen ürünü); L1, büyük kapsid proteini; L2, küçük kapsid proteini; LCR (URR), uzun kontrol bölgesi (üst regülatör bölge); ori, replikasyon orijini. (Courtesy Tom Broker, Baltimore.)



Şekil 51–3. Papilloma (siğil) gelişimi. İnsan papillomavirüs (HPV) enfeksiyonları, spinöz tabakadaki hücrelerin sayısının artması (akantozis) ile sonuçlanan, bazal tabakanın dışa doğru büyümesini destekler. Bu değişiklikler, epiteliyal dikenlerin oluşumu (papillomatozis ile sonuçlanan, derinin kalınlaşmasına neden olur ve keratin üretimini (hiperkeratoz) destekler. Virüs, en üstteki keratin tabakaya yakın granüler hücrelerde üretilir.



Şekil 51–4. HPV-6 ile indüklenen anogenital kondilomun DNA prob analizi. Biyotin işaretli DNA probu, substratın kromojen presipitata horseradish peroksidaz-konjüge avidin dönüşümü ile lokalize edilmiştir. Koyu boyanma, koilositik hücrelerin çekirdeği üzerinde görülmektedir. *(Belshe RB: Textbook of Human Virology, 2. ed. St. Louis, Mosby, 1991'den alıntı.)*

Yaygın, plantar ve düz siğiller en yüksek sıklıkta çocukluk ve genç erişkinlikte görülürler. Laringeal papillomalar erken çocuklukta ve orta yaşlı erişkinlerde görülür.

İnsan papillomavirüsü, cinsel aktif insanlar arasında belli HPV tiplerinin yaygınlığı ile birlikte, büyük olasılıkla tüm dünyada en

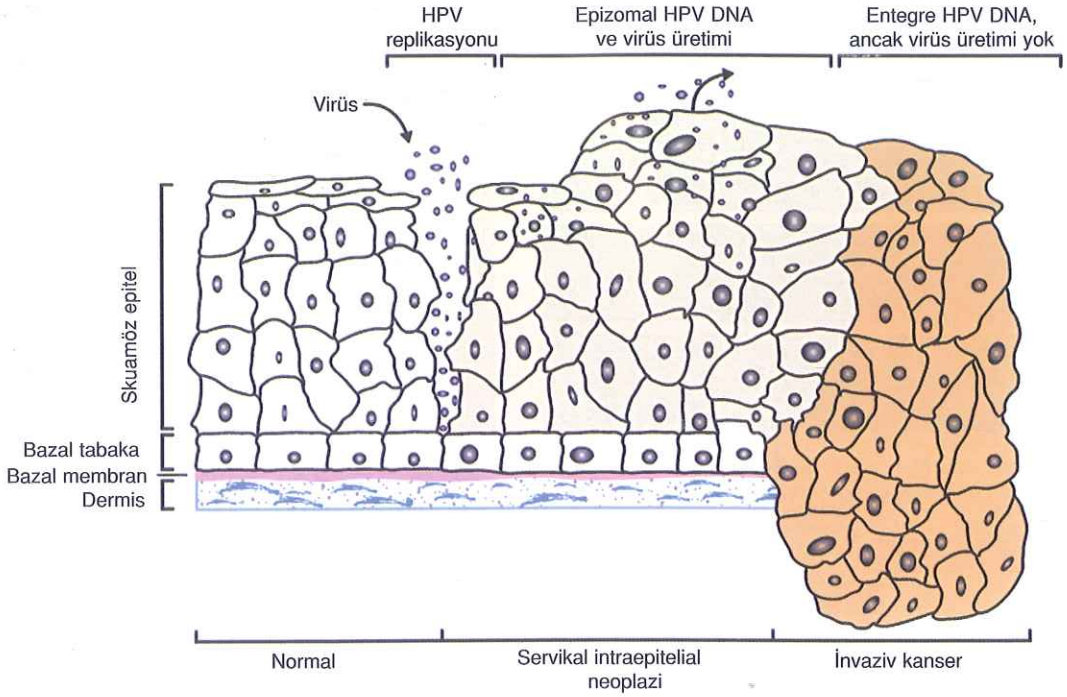
Kutu 51-2. Papilloma ve Polyomavirüslerin Hastalık Mekanizmaları

Papillomavirüsler

- Virüs **yakın temas** yolu ile alınır ve deri ya da mukoz membranların epiteliyal hücrelerini enfekte eder
- Doku tropizmi ve hastalık tablosu papillomavirüs tipine bağlıdır
- Virüs bazal tabakada kalıcı olarak bulunur ve terminal olarak farklılaşmış keratinositlerde virüs üretir
- Virüs, hücrelerden siğillere, dışa doğru, benign büyümeye neden olurlar
- HPV enfeksiyonu immün yanıttan saklanır ve kalıcıdır.
- Siğiller, olasılıkla immün yanıt sonucunda, spontane olarak iyileşirler.
- Spesifik HPV tiplerinin DNA'sı, tümör hücre kromozomlarında bulunur (entegre olarak).

Polyomavirüsler (JC ve BK Virüsler)

- Virüs olasılıkla, yaşamın erken dönemlerinde, solunum yolu ile kazanılır ve viremi ile böbreklere yayılır.
- Enfeksiyonlar asemptomatiktir.
- Virüs böbrek ve akciğer gibi dokularda, persistan ve latent enfeksiyonlar oluşturur.
- İmmün ödünlü insanlarda, JC virüs aktive olur, beyne yayılır ve bilinen yavaş virüs hastalığı olan ilerleyici, multifokal lökoensefalopatiye **(PML)** neden olur.
- PML'de, JC virüs astrositleri kısmen transforme ederek ve oligodendrositleri öldürerek, karakteristik lezyonlara ve demiyelinizasyon alanlarına neden olur.
- BK virüs yaygın olarak bulunur ancak ciddi hastalıkla ilişkili değildir.



Şekil 51–5. HPV aracılı servikal karsinoma ilerleyişi. HPV, epiteliyal hücreler terminal farklılaşmalarına doğru ilerlerken, gelişimini tamamlaması ile ve virüs salınımına neden olması ile sonuçlanan, serviksin epiteliyal hücrelerini enfekte eder ve replike olur. Bazal hücrelerin büyümesinin uyarımı siğil oluşturur. Bazı hücrelerde, *E2*geni inaktivasyonu ile sonuçlanan, konak kromozomuna çembersel genom entegrasyonu görülür. Virüs üretimi olmadan diğer genlerin ekspresyonu, hücre büyümesini ve olası neoplaziye ilerleyişi stimüle eder. *(Woodman CBJ, Collins SI, Young LS: The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. Nat Rev Cancer 7:11-22, 2007'den adaptasyon)*

Kutu 51-3. Polyoma ve Papillomavirüslerin Epidemiyolojisi
Hastalık/Viral Faktörler
Kapsid virüs inaktivasyona dirençlidir Virüs konakta kalıcılık gösterir Asemptomatik taşıyıcılık olasıdır
Geçiş
Papillomavirüs: Direk temas, belli virüs tipleri için cinsel temas (cinsel yolla bulaşan hastalık) ya da laringeal papillomlar (tip 6 ve 11) Polyomavirüs: İnhalasyon ya da kontamine su ile temas
Kim Risk Altındadır?
Papillomavirüs: Siğiller yaygındır; cinsel aktif insanlar, oral ve genital kanserlerle ilişkili HPV tipleri ile enfeksiyon için risk altındadırlar.
Coğrafya/Mevsim
Virüsler tüm dünyada bulunurlar Mevsimsel insidansı yoktur
Kontrol Yolları
Kontrol yolları bulunmamaktadır

yaygın görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl altı milyon yeni genital vaka ile birlikte, en azından 20 milyon insan HPV ile enfektedir. HPV servikal kanserlerin %99,7'sinde bulunmaktadır. Kadınlar arasında kanser nedeni ile ölümlerin ikinci sırasında yer alan servikal karsinomalar (Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 12000 vaka ve 4000 ölüm) için HPV-16, HPV-18, HPV-31 ve HPV-45 yüksek risk, HPV-6 ve HPV-11 düşük risk HPV tipleridir. Diğer HPV tipleri de (52 ve 58'i kapsayan), vajinal enfeksiyonlar ve kanserle ilişkilidir. Pap smear'lerin yaklaşık %5'i HPV ile enfekte hücreler içerirler ve yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte kadınların %10'u, prekanseröz bir durum olan servikal displazi geliştirirler. Çok sayıda cinsel partner, sigara kullanımı, ailede servikal kanser öyküsü ve immün baskılanma, enfeksiyon ve kansere ilerleme için başlıca risk faktörleridir.

Klinik Sendromlar

Klinik sendromlar ve onlara neden olan HPV tipleri tablo 51-2'de özetlenmiştir.

Siğiller

Siğil, iyi huylu, zamanla gerileyen, kendi kendine sınırlanan deri proliferasyonlarıdır. HPV enfeksiyonlu insanların büyük

Tablo 51-2. Papillomavirüslerle İlgili Klinik Sendromlar

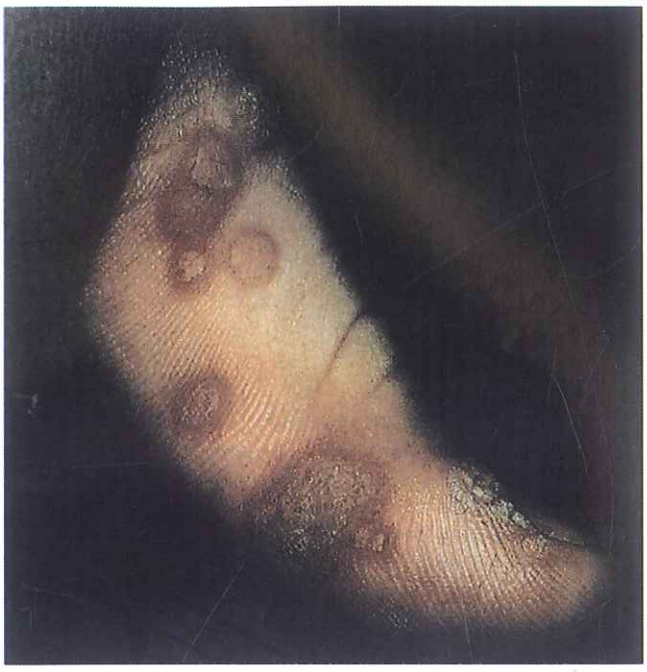
Sendrom	HPV Tipleri	
	Yaygın	Seyrek
Deri İle İlişkili Sendromlar		
Deri siğilleri		
Ayak tabanı siğili	1 2, 4	
Yaygın siğil	2, 4	1, 7, 26, 29
Düz siğil	3, 10	27, 28, 41
Epidermoplazi verrukozum	5, 8, 17, 20, 36	9, 12, 14, 15, 19, 21-25, 38, 46
Mukoza İle İlişkili Sendromlar		
Benin baş ve boyun tümörleri		
Laringeal papilloma	6, 11	—
Oral papilloma	6, 11	2, 16
Konjunktival papilloma	11	—
Anogenital siğiller		
Kondiloma akuminatum	6, 11	1, 2, 10, 16, 30, 44, 45
Servikal intraepitelial neoplazi, kanser	16, 18	11, 31, 33, 35, 42-44

Balows A, et al (eds): Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice, vol 2. New York, Springer-Verlag, 1988'den modifiye.

çoğunluğunda, keratinize yüzeyleri enfekte eden, genellikle ellerde ve ayaklarda olan yaygın HPV tipleri (HPV-1'den HPV-4'e) bulunmaktadır (Şekil 51-6). Enfeksiyon çocuklukta ya da erken adolesan dönemde başlar. Siğil oluşumundan önceki inkübasyon periyodu 3-4 ay kadar uzun olabilir. Siğilin görünümü (kubbe şeklinde, düz ya da plantar) HPV tipi ve enfekte bölge ile ilişkilidir.

İyi Huylu Baş ve Boyun Tümörleri

Tekli oval papillomalar, oral kavitenin en sık görülen iyi huylu epiteliyal tümörleridir. Fibrovasküler bir sapları vardır ve yüzeyleri genellikle düzensiz ve papiller görünümdedir. Her yaş grubundan insanda görülebilirler, çoğunlukla tektirler ve cerrahi eksizyon sonrası nadiren tekrarlarlar. **Laringeal papillomalar** genellikle HPV-6 ve HPV-11 ile ilişkilidir ve larinksin en sık görülen iyi huylu epiteliyal tümörleridir. Çocuklardaki enfeksiyon büyük olasılıkla doğum sırasında meydana gelir ve papillomaların hava yolunu tıkamaları halinde hayatı tehdit edici olabilirler. Seyrek olarak papillomalar daha aşağıda, trakeada ve bronşların içinde bulunabilirler.



Şekil 51–6. Yaygın siğiller. *(Habif TP: Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. St. Louis, Mosby, 1985'den alınmıştır.)*

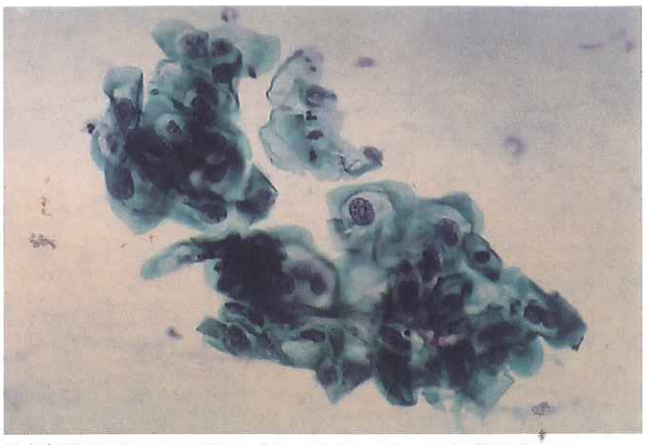
Anogenital Siğiller

Genital siğillerin (condylomata acuminata) neredeyse tamamı, dış genital ve perianal bölgenin skuamöz epitelinde oluşurlar. Yaklaşık %90'ı HPV-6 ve HPV-11 tarafından oluşturulur. Bu HPV tipleri ile enfekte anogenital lezyonlar, diğer açılardan sağlıklı insanlarda nadiren malign hale dönüşürler.

Servikal Displazi ve Neoplazi

Genital traktusun HPV enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan çok yaygın bir hastalıktır. Enfeksiyon genellikle asemptomatiktir fakat hafif kaşıntıya da neden olabilir. Genital siğiller, yumuşak, düz, yükseltili ya da bazen karnabahar şeklinde, et renginde siğiller olarak görünebilirler. Siğiller, enfekte bireyle cinsel ilişkinin haftalar ya da aylar sonrasında ortaya çıkabilirler. HPV enfeksiyonunu gösteren sitolojik değişiklikler (**koilositotik hücreler**), **Papanicolaou ile boyanmış servikal sürüntülerde** (Pap smear) saptanırlar (Şekil 51-7). Kadın genital traktusunun HPV tip 16, 18, 31 ve 45 ile (nadiren de diğer tiplerle) enfeksiyonu, intraepiteliyal servikal neoplazi ve kanser ile ilişkilidir. Işık mikroskobunda fark edilen ilk neoplastik değişiklikler **displazi** olarak isimlendirilir. Hafif displazilerin yaklaşık %40-70'i kendiliğinden geriler.

Servikal kanserin, hafiften (cervical intraepithelial neoplasia [CIN I]) ılımlı neoplaziye (CIN II) ve ciddi neoplaziye ya da karsinoma in situ'ya, sürekli ve ilerleyici hücresel değişiklikle oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 51-5). Bu olaylar dizisi bir ila dört yıl boyunca oluşmaktadır. Rutin ve düzenli Pap smear'ler servikal kanseri engelleyebilir ya da erken tedavisini ve iyileşmeyi sağlayabilir.



Şekil 51–7. İnsan papillomavirüs enfeksiyonlarının özelliği olan, koilositozis (vakuollenmiş sitoplazma) olarak isimlendirilen perinükleer vaküolizasyonlu servikovajinal skuamöz epitelyal hücrelerin papanicolaou boyası. (400x büyütme)

Tablo 51-3. Papillomavirüs Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı

Test	Saptananlar
Sitoloji	Koilositotik hücreler
In situ DNA prob analizi*	Viral nükleik asit
Polimeraz zincir tepkimesi	Viral nükleik asit
Southern blot hibridizasyon	Viral nükleik asit
İmmünfloresan ve immün immünperoksidaz bağlanma	Viral yapısal antijenler
Elektron mikroskopi	Virüs
Kültür	Yararsız

** Seçilen metod*

Laboratuvar Tanı

Bir siğil, mikroskopik olarak, dikensi hücrelerin hiperplazisi ve keratinin aşırı üretiminden (hiperkeratoz) oluşan kendine özgü histolojik görünümüne dayanarak doğrulanabilmektedir (Şekil 51-7). Papillomavirüs enfeksiyonu, Pap smear'lerde, yuvarlaklaşmış olan ve gruplar oluşturan koilositotik (vakuollü sitoplazma) yassı hücreli epiteliyal hücrelerin varlığı ile saptanabilir (Tablo 51-3; Şekil 51-4). Servikal sürüntülerden ve doku örneklerinden **DNA moleküler probları** ve **polimeraz zincir tepkimesi (PCR)** tanının konmasında ve HPV enfeksiyonunun tiplendirilmesinde seçilecek metotlardır. Papillomavirüsler hücre kültürlerinde üremezler ve HPV antikorları için testler, araştırma çalışmaları dışında seyrek olarak kullanılırlar.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Siğiller kendiliğinden gerilerler ancak gerileme aylar yıllar sürebilir. Siğiller, acı, rahatsızlık, kozmetik nedenler ve vücudun diğer kısımlarına ve diğer insanlara bulaşı engellemek için çıkarılırlar. Çıkarılma işlemleri, tekrarlama sık olmasına rağmen, cerrahi krioterapi ile elektrokoterizasyon ile ve kimyasal yollarla (örn. %10-25'lik podofilin solüsyonu) yapılmaktadır. Laringeal papillomalar için cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Imiquimod (Aldara), **interferon** ve hatta selofan bantla soyma gibi doğal ve inflamatuvar yanıtların uyarılması, daha hızlı iyileşmeyi tetikleyebilir. Topikal ya da lezyon içine **cidofovir** verilmesi, seçici olarak HPV enfekte hücrelerin öldürülmesi ile siğilleri tedavi edebilir.

Yeni, FDA tarafından onaylanan, HPV 6, 11, 16 ve 18'in L1 büyük kapsid proteininden, virüs benzeri partiküllere birleştirilen tetravalan HPV aşısı enfeksiyonu engelleyebilir ve böylelikle anogenital siğillerin ve servikal kanserin insidansını azaltabilir. Cinsel aktiviteden önce, 11 yaşında başlayan üç immünizasyon serisi kızlar için (erkekler için değil) önerilmektedir. Aşılanmış kadınlar, tüm olası HPV suşlarına karşı korunmamaktadırlar. HPV aşısı **PAP smear'in yerine kullanılamaz** ve kadınlar test edilmeye devam etmelidirler.

Günümüzde, siğillerin geçişini engellemenin en iyi yolu, enfekte doku ile direk temasın engellenmesidir. Uygun önlemler (örn. kondom kullanımı) HPV'nin cinsel yolla geçişini engelleyebilir.

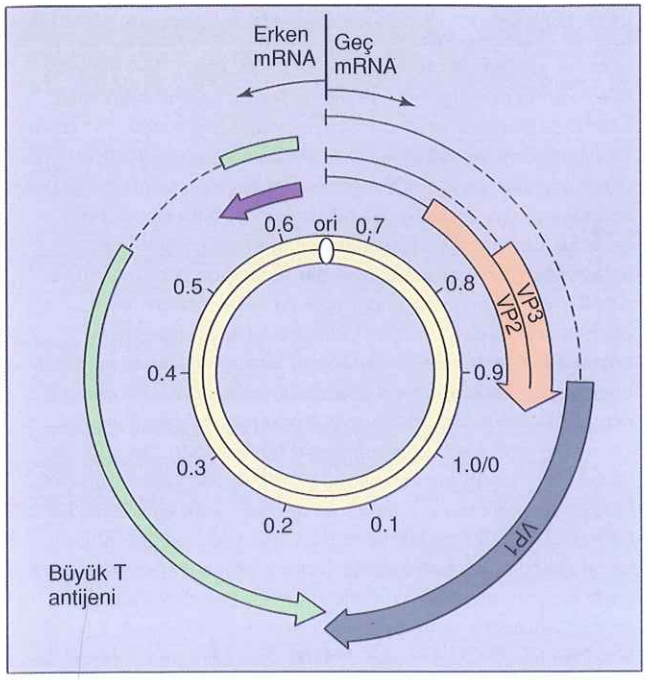
Polyomavirüsler

İnsan polyomavirüsleri (BK ve JC virüsler) çok yaygın olarak bulunurlar ancak genellikle hastalık oluşturmazlar. Hücre kültüründe üretilmeleri zordur. SV40, simian polyomavirüsü ve sıçan ve farelerin polyomavirüsleri özellikle tümör oluşturan virüs modelleri olarak ayrıntılı şekilde çalışılmıştır fakat herhangi bir insan hastalığı ile ilişkilendirilmemiştir.

Yapı ve Replikasyon

Polyomavirüsler, papillomavirüslerden daha küçüktürler (45 nm çapında), daha az nükleik asit (5000 baz çifti) içerirler ve daha az komplekstirler (Kutu 51-1). BK virüs, JC virüs ve SV40'ın genomları, birbiriyle yakından ilişkilidir ve erken, geç ve kodlamaya katılmayan bölgelere ayrılırlar (Şekil 51-8). Bir sarmal üzerindeki erken bölge, yapısal olmayan **T (transformasyon) proteinlerini (büyük T ve küçük t antijenlerini** kapsayan) ve diğer sarmal üzerindeki geç bölge **üç viral kapsid proteinini (VP1, VP2** ve **VP3**) kodlar (Kutu 51-4). Kodlamaya katılmayan bölge DNA replikasyon orijinini ve hem erken hem de geç genler için transkripsiyonel kontrol bölgelerini içerir.

Virüs hücreye girdikten sonra, DNA soyulur ve nükleusa gönderilir. Hücre büyümesini arttıran erken genler, büyük T ve küçük t antijenlerini kodlarlar. Viral replikasyon, büyüyen hücre



Şekil 51–8. SV40 virüsün genomu. Genom, diğer polyomavirüslerin prototipidir ve erken, geç ve kodlamayan bölgeleri içerir. Kodlamayan bölge, erken gen ve geç bölgeler için ve DNA replikasyonu için *(ori)* başlama dizisini içermektedir. Geç ve erken haberci RNA'ların her biri içlerinde yuvalandıkları daha büyük transkriptler tarafından işlenir. *(Butel JS, Jarvis DL: Biophys Acta 865:17195, 1986'dan yeniden çizim.)*

tarafından sunulan transkripsiyon ve DNA replikasyon mekanizmalarına ihtiyaç duyar. SV40, BK ve JC virüslerin büyük T antijenleri birçok işleve sahiptir. Örneğin, SV40'ın büyük T antijeni, DNA'ya bağlanır ve viral DNA replikasyonu yanında erken ve geç gen transkripsiyonunu kontrol eder. Buna ek olarak, T antijeni, hücre büyümesini arttırma ile sonuçlanan, iki önemli hücresel büyüme baskılayıcı protein olan p53 ve p105RB'ye bağlanır ve inaktive eder.

HPV'lerin replikasyonları gibi, polyomavirüslerin replikasyonu da konak hücre faktörlerine yüksek düzeyde bağımlıdır. Permisif hücreler, hücre ölümü ile sonuçlanan, geç viral haberci ribonükleik asit (mRNA) transkripsiyonuna ve viral replikasyona izin verirler. Bununla birlikte, bazı nonpermisif hücrelerde, hücre büyümesini arttıran ve hücrenin onkojenik transformasyonuna neden olabilen, T antijenini içeren, sadece erken genlerin ekspresyonuna izin verilir.

Polyomavirüs genomu çok etkin olarak kullanılmaktadır. Genomun kodlamaya katılmayan bölgesi, erken ve geç mRNA'ların başlama bölgesini ve DNA replikasyon orijinini içermektedir. Üç geç protein, aynı başlama bölgesine sahip olan ve sonrasında her biri ayrı ayrı işlenen üç mRNA'dan oluşmaktadır.

Çembersel viral DNA, bakteriyel plazmidlerin devamlılığını ve replikasyonunu sağlayan yola benzer şekilde, çift yönlü olarak devamlılığı sağlanır ve replike olur. DNA replikasyonu, mRNA transkripsiyonundan ve protein sentezinden önce oluşur. Virüs nükleusta bir araya getirilir ve hücrenin parçalanması ile salınır.

Kutu 51-4. Polyomavirüs Proteinleri

Erken

Büyük T: Erken ve geç haberci RNA transkripsiyonunun düzenlenmesi; DNA replikasyonu; hücre büyümesinin arttırılması ve transformasyon
Küçük t: Viral DNA replikasyon

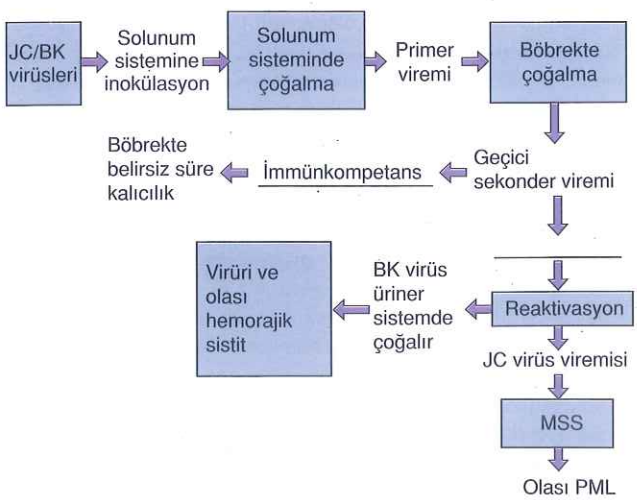
Geç

VP1: Majör kapsid proteini ve viral tutunma proteini
VP2: Minör kapsid proteini
VP3: Minör kapsid proteini

Patogenez

Her bir polyomavirüs belirli bir konak tipi ile ve bu konaktaki belirli hücrelere sınırlıdır. Örneğin JC ve BK virüsler, olasılıkla solunum sisteminden vücuda giren, sonrasında lenfositleri, daha sonra da böbreği minimal sitopatolojik etki ile enfekte eden insan virüsleridir. BK virüs böbrekte latent enfeksiyon oluşturur ve JC virüs, böbreklerde, B hücrelerde, monosit hattı ve diğer hücrelerde enfeksiyon oluşturur. İmmün kompetan bireylerde replikasyon bloke edilir.

Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalar gibi immün yetmezlikli hastalarda, böbrekte virüsün reaktivasyonu, idrarda virüsün çıkartılmasına ve olası ciddi üriner sistem enfeksiyonlarına (BK virüs) ya da viremiye ve santral sinir sistemi enfeksiyonuna (JC virüs) neden olmaktadır (Şekil 51-9). JC virüs, kapillerlerin endotelyal hücrelerinde replike olarak kan-beyin bariyerini geçer. Astrositlerin abortif enfeksiyonları, glioblastomalara benzeyen, anormal nükleuslu genişlemiş hücrelerle sonuçlanan, kısmi transformasyonla sonlanır. Oligodendrositlerin prodüktif, litik enfeksiyonları,



Şekil 51–9. Polyomavirüslerin vücutta dağılım mekanizmaları PML, ilerleyici multifokal lökoensefalopati.

demiyelinizasyona neden olmaktadır (Kutu 51-3). SV40, BK ve JC virüsler, hamsterlerde tümör oluşturabilmelerine rağmen, hiç bir insan tümörü ile ilişkili değildirler.

Epidemiyoloji

Polyomavirüs enfeksiyonları çok yaygındır ve insanların çok büyük bir çoğunluğu 15 yaşında hem JC hem de BK virüsleri ile enfektedir (Kutu 51-3). Solunum yolu ile geçiş, en olası bulaş yoludur. Latent enfeksiyonlar, AIDS, organ nakli ya da gebelik sonucu immün sistemi baskılanmış kişilerde reaktive olabilir. AIDS'li insanların yaklaşık %10'u PML geliştirirler ve tüm vakaların %90'ında hastalık ölümcüldür.

Canlı, atenüe, poliovirüs aşılarının erken dönemde hazırlananları, aşının yapımında erken dönemlerde kullanılan primer maymun hücre kültüründe saptanamayan, SV40 ile bulaşmıştı. Birçok insan bu kontamine aşılarla aşılanmasına rağmen, SV40 ilişkili tümör bildirilmemiştir.

Klinik Sendromlar (Kutu 51-5)

Primer enfeksiyon neredeyse her zaman asemptomatiktir. BK ve JC virüs, immünitesi baskılanmış hastalarda, virüsün bu hastaların %40 kadarının idrarında varlığı ile gösterildiği gibi, aktive olmaktadırlar. Bu virüsler aynı zamanda gebelikte de aktive olurlar ancak fetüs üzerinde herhangi bir etkisi gösterilmemiştir.

Kemik iliği transplant alıcılarında görülen hemorajik sistitte olduğu gibi, BK virüsün renal transplant alıcılarında da üreteral darlığa neden olduğu düşünülmektedir. **JC virüsün** neden olduğu ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML: progressive multifocal leukoencephalopathy), AIDS hastalarını da kapsayan immünitesi baskılanmış hastalarda oluşan subakut demiyelinasyon hastalığıdır (Klinik Olgu 51-1). Seyrek olmasına rağmen, AIDS'li insan sayısındaki artış nedeni ile PML'nin insidansı giderek artmaktadır. Adından da anlaşılacağı gibi, hastalar tek bir anatomik lezyona atfedilemeyecek çoklu nörolojik semptomlar gösterebilirler. Konuşma, görme, koordinasyon ya da bu fonksiyon bozukluklarının bir kombinasyonunu, kol ve bacakların paralizisi ve ölüm takip eder. PML tanısı alan hastalar genellikle 1-4 ay yaşarlar ve çok büyük bir çoğunluğunda yaşam iki yıl içerisinde sona erer.

Kutu 51-5. Klinik Özetler

Siğil: 22 yaşında bir hastanın, işaret parmağı üzerinde, konik, et renginde, sert, pulsu ve yuvarlak bir alan (papül) gelişmiştir. Kaba bir yüzeyi bulunmaktadır ve hassas değildir. Hasta diğer yönlerden sağlıklıdır ve başka bir şikayeti bulunmamaktadır. Siğil, virüsü içeren hücreleri öldürmek ve siğili uzaklaştırmak amacı ile her gün, topikal olarak salisilik asit ile tedavi edilmektedir.

Servikal papillom: Servikal muayene sırasında, %4'lük asetik asit uygulanması ile beyazlaşan, geniş, düz bir papül gözlenmiştir. 25 yaşındaki cinsel aktif kadının pap smear sonucunda koilositotik hücreler bulunmuştur.

Servikal karsinoma: Otuz iki yaşında kadın bir hastanın Pap smear testinde anormal hücreler görülmüştür. Biyopsi sonucu yassı hücreli karsinoma olarak bulunmuştur. Hücresel DNA'nın PCR analizinde HPV-16 DNA'sı bulunmuştur.

İlerleyici multifokal lökoensefalopati: 42 yaşındaki bir AIDS hastasında, beyinde birçok alanda lezyon varlığını düşündüren, unutkanlık, konuşma zorluğu, görme bozukluğu ve denge sağlamada güçlük gelişmiştir. Klinik durum ilerleyerek paralizi ve ölümle sonuçlanmıştır. Otopside, beyaz cevherde inklüzyon cisimleri olan oligodendrositler içeren demiyelinizasyon alanları görülmüştür.

PCR, Polimeraz zincir reaksiyonu

Klinik Olgu 51–1. İlerleyici Multifokal Lökoensefalopati

Liptai ve ark.ları (neuropediatrics 38:32-35, 2007), 15,5 yaşında, HIV ile enfekte, yorgunluk ve depresyon ile başvuran bir vaka tanımladılar. Diğer semptomlar arasında, baş dönmesi, çift görme ve el yazısında, bilgisayar kullanımında ve dengesiz yürüyüşünde kendini belli eden motor koordinasyon kaybı bulunmakta idi. HIV enfeksiyonu, bir Transilvanya hastanesinde, bebeklik – erken çocukluk döneminde, temiz olmayan bir şırınga iğnesi ile bulaşmıştı. Yıllar içerisinde, anti-HIV tedavisine kötü uyumu ve HAART tedavisini reddetmesi nedeni ile CD4 T hücre sayısı yavaşça azaldı ve HIV genom yükü arttı. Otuz milimetre boyutunda ve ilerleme göstermeyen, bir sağ serebellar hemisfer lezyonu manyetik rezonans görüntüleme ile ortaya kondu. BOS'ta PCR ile JC virüs dizilerinin saptanmasına dayandırılarak ilerleyici multifokal lökoensefalopati tanısı kondu. On gün içerisinde, kişi yürüme yeteneğini yitirdi ve ciddi depresyon ve iletişim yeteneği kaybını da içeren ileri nörolojik kötüleşme ile birlikte fasiyal ve hipoglossal palsiler geliştirdi. Semptomların başlangıcından dört ay sonra hayatını kaybetti. Serebellumun ve beyin sapının mikroskobik analizlerinde, geniş demiyelinasyon, nekroz, astrositoz ve nükleer inklüzyon cisimleri içeren oligodendrositler tanımlandı. JC virüs enfeksiyonu çok yaygın ve normalde iyi huylu olmasına rağmen, immün yetersiz bireylerde PML'ye neden olurlar. Önceki yıllarda seyrek iken, PML, tedavi almayan, tedavi uyumu olmayan yada anti-HIV tedavisinin etkin olmadığı AIDS hastalarında daha sık görülmeye başlaması ile birlikte sıklığı artmıştır.

Laboratuvar Tanı

PML'nin tanısı, beyin omurilik sıvısında PCR ile çoğaltılan viral DNA'nın gösterilmesi ya da lezyonların manyetik rezonans görüntülenmesi veya bilgisayarlı tomografi bulguları ile doğrulanır. Biyopsi ya da otopsi ile elde edilen beyin dokusunun histolojik değerlendirmesi, komşu inklüzyonlu oligodendrositler tarafından sarılan demiyelinasyon bölgelerini ortaya koyacaktır. Lökoensefalopati terimi, sadece beyaz cevherdeki lezyonların varlığını işaret etmektedir. İnflamatuvar hücre yanıtı çoğunlukla yoktur, olduğu durumlarda da çok düşük düzeydedir. Beyin omurilik sıvısında, idrarda ya da biyopsi materyalinde in situ

immünfloresan, immünperoksidaz, DNA prob analizi ve belirli genetik diziler için PCR analizi virüsü saptamak için kullanılabilir. İdrarın sitolojik testleri, sitomegalovirüs enfeksiyonu ile indüklenenlere benzeyen, yoğun, bazofilik intranükleer inklüzyonları olan büyümüş hücrelerin varlığının gösterilmesi ile BK ya da JC virüs enfeksiyonu varlığı ortaya konabilir. BK ve JC virüslerinin hücre kültürlerinde izolasyonları zordur; bu nedenle bu prosedür uygulanmamaktadır.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Polyomavirüslerin reaksiyonundan ve semptomların ortaya çıkmasından sorumlu olan immünsupresyonun azaltılmasından başka, polyomavirüs enfeksiyonlarına özgü bir tedavi bulunmamaktadır. Polyomavirüslerin çok yaygın olarak bulunmaları ve geçiş yollarının anlaşılamaması, primer enfeksiyonlarının önlenmesini zorlaştırmaktadır.

Olgu Çalışması ve Sorular

Yirmi beş yaşında bir halıcı, işaret parmağının avuç içi kısmında, birkaç adet hiperkeratotik papül (siğil) fark etmiştir. Boyut olarak aynı kalmakta ve minimal düzeyde rahatsızlık vermektedir. Bir yıl sonra kendiliğinden kaybolurlar.

1. Bu virüs enfeksiyonu diğer vücut bölgelerine yayılacak mıdır?
2. Ortadan kalktıktan sonra, bu enfeksiyon tamamen ortadan kalkmış mıdır yoksa konakta kalıcılığı devam etmekte midir?
3. Hangi viral, hücresel ve konak koşulları, bu virüsün ve diğer HPV'lerin replikasyonunu kontrol eder?
4. Bu enfeksiyona neden olan papillomavirüs tipi nasıl tanımlanabilir?
5. Bu tip HPV'nin insanlarda kanserle ilişkili olma olasılığı var mıdır? Eğer değilse hangi tipler kanserle ilişkilidir ve bunlar hangi kanserlerdir?

Kaynakça

Arthur RR, et al: Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. N Engl J Med 315:230-234, 1986.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

deVilliers EM, et al: Classification of papillomaviruses. Virology 324: 17-24, 2004.

Ferenczy A, Franco EL: Prophylactic human papillomavirus vaccines: Potential for sea change. Expert Rev Vaccines 6:511-525, 2007.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Franco EL, Harper DM: Vaccination against human papillomavirus infection: A new paradigm in cervical cancer control. Vaccine 23:2388-2394, 2005.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Howley PM: Role of the human papillomaviruses in human cancer. Cancer Res 51(Suppl 18):5019S-5022S, 1991.

Hseuh C, Reyes CV: Progressive multifocal leukoencephalopathy. Am Fam Physician 37:129-132, 1988.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Major EO, et al: Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Microbiol Rev 5:49-73, 1992.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

Miller DM, Brodell RT: Human papillomavirus infection: Treatment options for warts. Am Fam Physician 53:135-143, 1996.

Morrison EA: Natural history of cervical infection with human papillomavirus. Clin Infect Dis 18:172-180, 1994.

Siddiqui MA, Perry CM: Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). Drugs 66:1263-1271, 2006.

Spence, et al: The role of human papillomaviruses in cancer. Am J Cancer 4:49-64, 2005.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

White DO, Fenner FJ: Medical Virology, 4th ed. New York, Academic, 1994.

Woodman CBJ, Collins SI, Young LS: The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. Nat Rev Cancer 7:11-22, 2007.

zür-Hausen H: Viruses in human cancers. Science 254:1167-1173, 1991.

Web Siteleri

Centers for Disease Control and Prevention, Division of Sexually Transmitted Diseases, Human papillomavirus: Available at http://www.cdc.gov/std/HPV/

Centers for Disease Control and Prevention, Division of Sexually Transmitted Diseases, HPV vaccine: Available at http://www.cdc.gov/std/hpv/STDFact-HPV-vaccine.htm

Merck, HPV vaccine: Available at http://www.gardasil.com/

National Institutes of Health, Human papillomavirus: Available at http://www3.niaid.nih.gov/healthscience/healthtopics/human_papillomavirus/overview.htm

52

Adenovirüsler

Çeviren: Bora Doğan

Adenovirüsler ilk kez 1953 yılında insan adenoid hücre kültürlerinden izole edilmişlerdir. O tarihten bu yana yaklaşık 100 serotipi tanımlanmıştır. Bu serotiplerin en az 47 tanesi insanları enfekte edebilmektedir. İnsanları enfekte eden bütün adenovirüs serotipleri *Adenoviridae* ailesinin aynı genusunda bulunmaktadır. Deoksiribonükleik asit (DNA) homolojisi çalışmalarından elde edilen sonuçlar ve hemaglütinasyon paternleri temel alınarak 49 serotipin tamamı altı (A dan F ye kadar) alt grupta sınıflandırılmıştır. Her bir alt gruptaki virüsler birçok benzer özellik göstermektedir.

Tanımlanan ilk insan adenovirüsleri 1 den 7 ye kadar numaralandırılmıştır ve bunlar en sık rastlanan adenovirüslerdir. Adenovirüslerin en sık sebep olduğu hastalıklar; **solunum yolu enfeksiyonları, konjonktivit (kırmızı göz), hemorajik sistit ve gastroenteritlerdir**. Bazı adenovirüsler hayvanlarda onkojenik potansiyele sahip oldukları için moleküler biyologlar tarafından kapsamlı olarak araştırılmışlardır. Bu çalışmalar çoğu viral ve ökaryotik hücre süreçlerinin aydınlatılmasını sağlamıştır. Örneğin adenovirüs hekzon proteini geninin analizi; intronların keşfedilmesinde ve ökaryotik mesajcı ribonükleik asidin (mRNA) intronlar çıkarıldıktan sonra yeniden birleştirilmesi (splicing-uç birleştirme) işleminin anlaşılmasında yol gösterici olmuştur. Ayrıca, adenovirüsler gen tedavilerinde DNA taşıyıcısı olarak da kullanılmaktadır (örn., Kistik fibrozis).

Yapısı ve Replikasyonu

Adenovirüsler çift sarmal DNA virüsleridir. Genom yaklaşık 36.000 baz çiftinden oluşur ve 30-40 gen kodlamaya yetecek kadar büyüktür. Adenovirüs genomu 5' ucuna kovalent bağlanmış **terminal protein** (molekül ağırlığı, 55 kDa) içeren **lineer çift sarmal DNA**'dır. Viryonlar, çapı 70-90 mm olan **zarfsız ikozadeltahedronlardan** meydana gelmektedir. (Şekil 52-1 ve Kutu 52-1). Kapsid, hekzon ve pentonlardan meydana gelen 240 kapsomerden oluşmaktadır. On iki penton köşelere yerleşmiştir, penton temel yapısı ve fiberden oluşur. **Fiberler, viral bağlanma proteinlerini** içerir ve hemaglütinin gibi davranabilir. Penton temel yapısı ve fiber hücreler için toksiktir. Ayrıca penton ve fiberler tip spesifik antijenleri taşırlar.

Kapsidin içindeki kor kompleksi viral DNA'nın yanı sıra en az 2 majör protein içerir. Adenovirüs viryonu en az 11 polipeptid içerir, bu proteinlerden 9 tanesinin yapısal fonksiyonu belirlenmiştir (Tablo 52-2).

Adenovirüs gen haritası viral genlerin yerleşimini göstermektedir (Şekil 52-2). Genler, replikasyon siklusunun değişik zamanlarında her bir sarmaldan her iki yöne doğru transkripsiyona uğrarlar. Birbiri ile ilişkili fonksiyonlara sahip genler bir araya toplanmıştır. Adenovirüs genomundan transkripsiyona uğrayan RNA'ların çoğu nükleusta işlenerek birbirinden ayrı birçok mRNA oluşturulur. Erken proteinler hücre büyümesini teşvik eder. Genomun replikasyonuna yol açan **DNA polimeraz** da erken genlerin içerisinde yer alır. Ayrıca adenovirüsler konağın immün sistemini ve enflamatuvar yanıtlarını baskılayan proteinleri de kodlarlar. Viral DNA replikasyonunun ardından kapsidin ana komponentleri olan geç proteinler sentezlenir.

Adenovirüslerin replikasyonu HeLa hücre kültürlerinde yaygın olarak çalışılmıştır. Bir viral siklus yaklaşık 32-36 saatte gerçekleşmekte ve 10.000 viryon üretilmektedir. Adenovirüsün hücre yüzeyine bağlanması iki aşamada meydana gelir. Viral fiber proteini, immünglobulin süper ailesinin glikoprotein bir üyesi ile etkileşir (bir hücrede yaklaşık 100.000 fiber reseptörü bulunur). Aynı reseptör birçok Koksaki B virüsü tarafından da kullanılır ve **Koksaki-adenovirüs reseptörü** olarak adlandırılır. Bazı adenovirüsler class I major histocompatibility complex (MHC 1) molekülünü reseptör olarak kullanırlar. Daha sonra penton temelli yapı α_v integrin ile etkileşir ve içeri alma işlemini (enternalizasyon) tetikler. Bu işlem klatrin kaplı vezikül içinde reseptör aracılı endositozla gerçekleşir. Virüs endozomal vezikülü parçalar ve kapsid, DNA yapısındaki genomu nükleusa taşır. Kapsid yapısındaki penton ve fiber proteinleri hücre için toksiktir ve makromoleküler sentezleri inhibe edebilirler.

Erken transkripsiyonel olaylar, hücre büyümesini ve viral DNA replikasyonunu stimüle edebilecek gen ürünlerinin oluşumuna öncülük ederler. Papovavirüslerde olduğu gibi bazı adenovirüs mRNA'ları aynı promotörden transkripsiyona uğrar ve aynı başlangıç sekanslarını paylaşırlar fakat farklı intronların çıkarılması yoluyla işlenirler. Erken proteinlerin transkripsiyonu

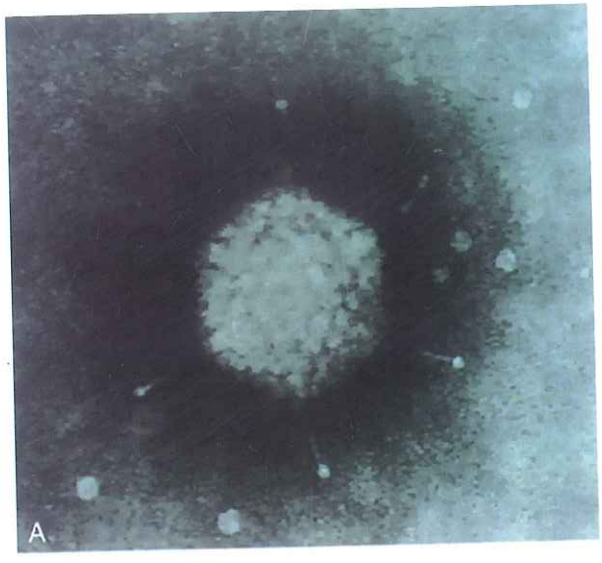
Tablo 52-1. Adenovirüslerle İlişkili Hastalıklar

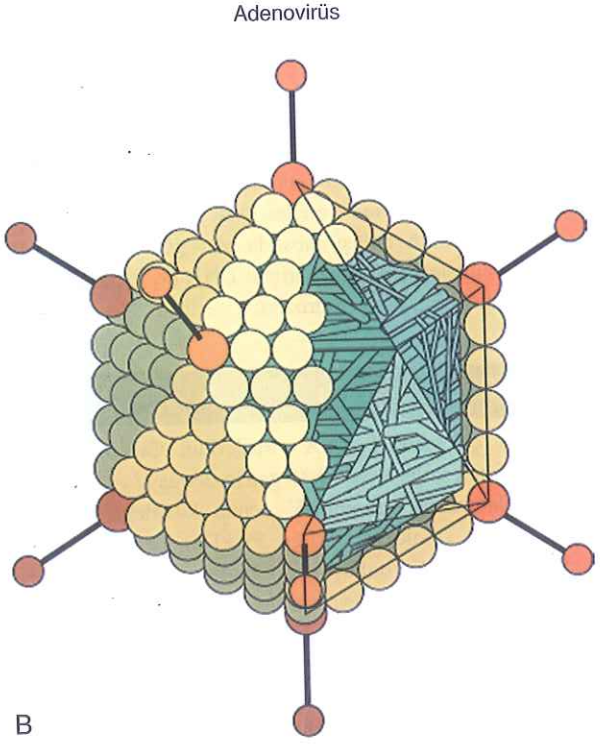
Hastalık	Hasta popülasyonu
Solunum Yolu Hastalıkları	
Ateşli, genel üst solunum yolu enfeksiyonu.	İnfantlar, küçük çocuklar
Faringokonjonktival ateş	Çocuklar, erişkinler
Akut solunum yolu hastalığı	Askerler
Pertüssis benzeri sendrom	İnfantlar, küçük çocuklar
Pnömoni	İnfantlar, küçük çocuklar, askerler, immünsuprese hastalar.
Diğer Hastalıklar	
Akut hemorajik sistit	Çocuklar, kemik iliği nakli alıcıları
Epidemik keratokonjonktivit	Her yaşta, böbrek nakli alıcıları
Gastroenterit	İnfantlar, küçük çocuklar
Hepatit	Karaciğer transplant alıcıları, diğer immünsuprese hastalar
Meningoensefalit	Çocuklar, immünsuprese hastalar

Kutu 52-1. Adenovirüse Özgü Özellikler

Tepe noktalarında **fiberler** (viral bağlanma proteinleri) taşıyan **çıplak ikozahedral** kapsid.
5′ ucunda terminal proteini olan Lineer çift sarmal genom.
Viral **DNA polimerazın** sentezi erken genlerin sentezinden geç genlerin sentezine geçişi aktive eder.
İnsan adenovirüsleri DNA homolojileri ve serotiplerine (42'den fazla serotip) göre A dan F ye kadar gruplanmıştır.
Serotipler asıl olarak doku tropizmini belirleyen penton temel yapısı ve fiberdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.
Virüs insanlarda **litik, persistan ve latent** enfeksiyona neden olabilir ve bazı türler **belirlenmiş bazı hayvan hücrelerini ölümsüzleştirebilir**.

için; erken *E1* geninin transkripsiyonu, primer transkriptin işlenmesi (üç mRNA elde etmek için intronların çıkartılması) ve en erken proteinlerden **E1A transaktivatör** proteinin translasyonu gereklidir. Erken proteinler, DNA bağlayan proteinleri, DNA polimerazı ve virüsün immün yanıttan kaçmasını sağlayan proteinleri içerir. **E1A** proteini, **E1B** proteini ile birlikte onkojendir. Hücresel büyümeyi baskılayan proteinlere **p105RB** (p105 RB retinoblastoma geni ürünü) (E1A) ve **p53** (E1B)





Şekil 52–1. A, Fiber yapıları ile birlikte adenovirüsün elektron mikroskobik görünümü. B, Fiber yapıları ile birlikte adenovirüs modeli. *(A Valentine RC, Pereira HG: J Mol Biol 13: 13-20, 1965; B Armstrong D, Cohen J: Infectious Diseases, St Louis, Mosby, 1999)*

Tablo 52-2. Majör Adenovirüs Proteinleri

Gen	Numara	Moleküler ağırlık (kDa)	Fonksiyon
E1A*			Viral gen transkripsiyonunu aktive eder Hücresel büyümeyi baskılayan protein p105RB'e bağlanarak transformasyonu düzenler Hücre büyümesinin düzenini bozar İnterferona yanıt elementlerinin aktivasyonunu inhibe eder
E1B			Hücresel büyümeyi baskılayan protein p53'e bağlanarak transformasyonu düzenler Apopitozu durdurur
E2			Bazı promotörleri aktive eder DNA'daki terminal protein DNA polimeraz
E3			Tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ya bağlı inflamasyonu önler
E4			Viral sitopatolojik etkiyi sınırlandırır
VA RNA'ları			İnterferon yanıtını inhibe eder
Kapsid	II	120	Aile antijenlerini ve bazı serotip antijenlerini içerir
	III	85	Penton temel yapılı protein
			Kültürü hücreleri için toksik
	IV	62	Fiber
			Bağlanmadan ve hemaglütinasyondan sorumlu; bazı serotip antijenlerini içerir
	VI	24	Hekzon ilişkili proteinler
	VIII	13	Penton ilişkili proteinler
	IX	12	
	IIIa	66	
Kor	V	48	Kor proteini 1: DNA-bağlayan protein
	VII	18	Kor proteini 2: DNA-bağlayan protein

E, erken; RB, retinoblastoma geni ürünü; VA, virüsle ilişkili.

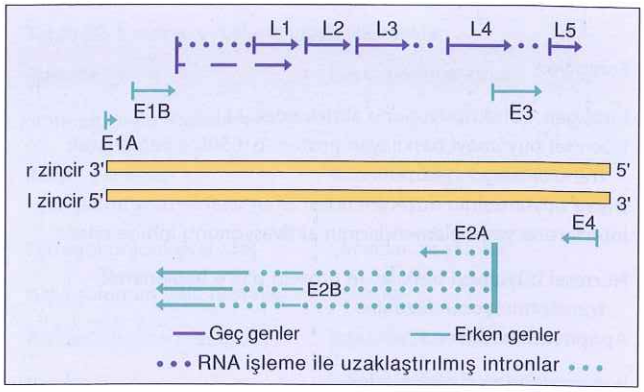
** Erken genler, alternatif birleştirme yöntemleri sayesinde birçok mesajcı RNA ve protein kodlarlar.*

bağlanarak bölünmeyi stimüle eder. Permisif hücrelerde büyümenin tetiklenmesi, genomun transkripsiyonunu ve replikasyonunu kolaylaştırır. Virüs replikasyonu hücre ölümü ile sonuçlanır. Nonpermisif hücrelerde, virüs latent hale geçer ve genom nükleusta kalır. Rodent hücrelerinde E1A ve E1B proteinleri hücre ölümüne sebep olmaksızın büyümeyi tetikleyebilir bundan dolayı hücre onkojenik transformasyona uğrar.

Viral DNA replikasyonu nükleusta virüs tarafından kodlanan DNA polimeraz aracılığı ile gerçekleşir. Polimeraz her iki DNA iplikçiğinin replikasyonu için sitozin monofosfata bağlı 55-kDa viral proteini (terminal protein) primer gibi kullanır. Terminal protein DNA'ya bağlı kalır.

Geç genlerin transkripsiyonu, DNA replikasyonundan sonra başlar. Birbirinden farklı geç mRNA'ların çoğu, genomun sağ sarmalı tarafından kodlanan büyük (genomun %83'ü) primer RNA transkriptinden işlenerek elde edilir.

Kapsid proteinleri sitoplazmada üretilir ve viral toplanma (assembly) için nükleusa taşınır. Önce boş prokapsid oluşturulur sonra viral DNA ve kor proteinleri açık olan bir tepe noktasından (vertice) kapside girerler. Replikasyon ve toplanma işlemi yetersiz olup hataya meyillidir. Bu nedenle her 11 ila 2300 partikülden sadece biri enfeksiyöz ünit oluşturur. DNA, protein ve birçok defektif viral partikül nükleer inklüzyon cisimciklerinde birikirler. Virüs hücre içinde kalır ve hücre dejenerasyonu ve lizisi ile salınır.



Şekil 52–2. Basitleştirilmiş Adenovirüs tip 2 gen haritası. Genler her iki iplikçikten (l ve r) ters yönlerde transkripsiyona uğrar. Erken genler 4 farklı promotör sekansından transkribe edilir ve birkaç mesajcı RNA oluştururlar. Primer RNA transkriptinin alternatif birleştirme paternleri tüm viral proteinlerin sentezini sağlar. E2 transkriptinin birleştirme paternleri örnek olarak verilmiştir. Tüm geç genler aynı promotör sekansından transkribe edilirler. E, erken protein; L, geç protein. *(Javetz et al: Review of Medical Microbiology, 17th ed. Norwalk, Conn, Splleton& Lange, 1987'den modifiye edilmiştir.)*

Patogenez ve İmmünite

Adenovirüsler **litik** (örn., mukoepitelyal hücreler), **latent** (örn., lenfoid ve adenoid hücreleri) ve **transforme edici** (hamsterlerde-insanlarda yok) enfeksiyonlar yapabilirler. Virüsler orofarinkste yer alan epitel hücrelerinin yanı sıra solunum yolu organlarını ve enterik organları da enfekte ederler (Kutu 52-2). Organ spesifitesi viral fiber proteini tarafından belirlenir. Penton temel yapılı proteinin toksik aktivitesi sonucu hücresel mRNA hareketi ve protein sentezi bozulur, hücre yuvarlaklaşır ve doku hasarı oluşur.

Adenovirüs enfeksiyonları için histolojik belirleyiciler, enfekte epitel hücrelerinde görülen koyu intranükleer inklüzyon cisimcikleridir (viral DNA ve protein içerir) (Şekil 52-3). Bu cisimcikler sitomegalovirüs ile enfekte hücrelerde görülen inklüzyonlarla benzerlik gösterirler ancak adenovirüsler hücrede irileşmeye yol açmazlar (sitomegali). Enfeksiyon alanında mononükleer hücre infiltrasyonu ve epitel hücre nekrozu görülebilir.

Lokal replikasyonu takiben viremi ve bunun sonucu iç organlara yayılım olabilir. (Şekil 52-4) Bu yayılım immün sistemi

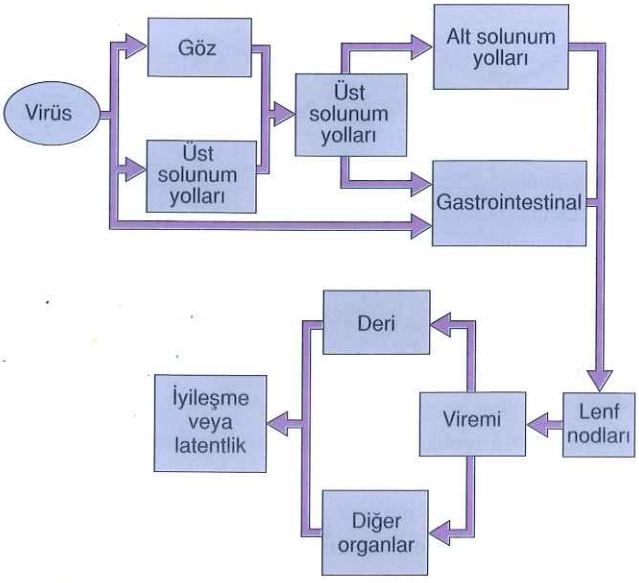
Kutu 52-2. Adenovirüslerin Hastalık Yapma Mekanizmaları

Virüs **aerosoller, yakın temas veya fekal oral** olarak yayılır ve faringeal enfeksiyon yapar. Parmaklar virüsü göze taşır.
Virüs, solunum yollarındaki, gastrointestinal yoldaki ve konjonktiva veya korneadaki **mukoepitelyal hücreleri** enfekte eder ve direkt hücre hasarı yapar.
Virüsün spesifik grubunun veya serotipinin doku tropizmi hastalığı belirler.
Virüs lenfoid dokuda **persistan** hale geçer (örn., Tonsiller, adenoidler, Peyer plakları).
Antikorlar profilaksi ve iyileşmede önemlidir.

Şekil 52–3. Adenovirüs ile enfekte hücrelerin histolojik görünümü. Yeterli toplanmayı gerçekleştirememiş viryonlar, DNA, protein ve kapsid içeren bazofilik nükleer inklüzyon cisimciklerini oluştururlar.

baskılanmış kişilerde daha sık meydana gelir. Virüs lenfoid dokuda ve diğer dokularda-adenoidler, tonsiller, peyer plakları gibi-**latent ve persistan** olmaya meyillidir. Virüs immün sistemi baskılanmış kişilerde veya başka bir ajanla enfekte olmuş kişilerde reaktive olabilir. Bazı adenovirüsler (grup A ve B) **belli kemirgenler için** onkojeniktir. İnsan hücrelerinde adenovirüse bağlı transformasyona rastlanmamıştır.

Litik adenovirüs enfeksiyonunun iyileşmesinde antikorlar önemlidir. Antikorlar kişiyi aynı serotip ile oluşacak enfeksiyondan korurken farklı serotiplere karşı etkisizdir. Hücresel immün yanıt virüsün aşırı yayılmasının sınırlanmasında önemlidir. Bu sebepten dolayı immün sistemi baskılanmış kişilerde daha ciddi ve tekrarlayan hastalıklar oluşmaktadır. Adenovirüslerin konak defansından kaçmak ve kalıcı hale gelmek için birkaç mekanizması bulunmaktadır. Adenovirüsler, küçük, virüsle ilişkili RNA'lar kodlarlar. Bu RNA'lar, interferon



Şekil 52–4. Adenovirüsün vücuda yayılım mekanizması.

tarafından indüklenen protein kinaz R aracılı viral protein sentezinin inhibisyonunu önler. Viral E3 proteini ve E1A proteini, hücresel yanıt veya T-lenfosit ya da sitokin aracılı apopitozisi bloke eder. Bazı adenovirüs türleri, MHC-I molekülünün uygun ekspresyonunu ve dolayısıyla antijen sunumunu bozarak CD8 (+) sitotoksik T-lenfosit aktivasyonunu inhibe eder.

Epidemiyoloji

Adenovirüs viryonu, kuruluğa, deterjanlara, gastrointestinal sistem salgılarına (asit, proteaz, safra) ve az miktarda uygulanan klora dirençlidir (Kutu 52-3). Bu viryonlar fekal-oral yolla, aerosollerle, parmaklarla, enfekte cisimlerle (havlular, tıbbi malzemeler) ve yeterince klorlanmamış havuzlar aracılığı ile yayılabilir.

Adenovirüsler, insandan insana genellikle solunum yoluyla ya da fekal-oral yolla bulaşır. Bilinen bir hayvan rezervuarı yoktur. Sınıflar veya kışlalardaki gibi insanların yakın ilişkide olduğu yerler yayılımı kolaylaştırır. Adenovirüsler farinksten ve özellikle de feçesten aralıklı olarak ve uzun süre yayılmaya devam edebilirler. Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. Bu durum virüsün toplumda yayılmasını kolaylaştırmaktadır.

En sık rastlanan adenovirüsler 1'den 7'ye kadar olanlardır. Pediatrik solunum yolu hastalıklarının %5-10'u adenovirüs tip 1, 2, 5 ve 6 tarafından meydana getirilmektedir. Enfekte çocuklar enfeksiyondan aylar sonra dahi virüsü yaymaya devam edebilirler.

Kutu 52-3. Adenovirüslerin Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler
Kapsid, gastrointestinal sistem tarafından inaktivasyona ve kuruluğa dirençlidir
Hastalık semptomları diğer solunum yolu virüsleri ile benzerlik gösterir
Virüs asemptomatik yayılım yapabilir
Yayılım
Solunum yolu damlacıkları ile veya feçes ile direkt temasla, eller aracılığı ile enfeksiyonla teması olan cisimlerle (havlular, kontamine tıbbi aletler) yakın temas ve yeterince klorlanmamış yüzme havuzları aracılığı ile
Kim Risk Altında?
14 yaşın altındaki çocuklar
Kalabalık alanlardaki insanlar (kreşler, kışlalar, yüzme kulüpleri)
Coğrafya/Mevsim
Tüm dünyada bulunur
Mevsimsel özellik göstermez
Kontrol Yolu
Askeri kullanım için serotip 4 ve 7'nin canlı aşısı var

Kutu 52-4. Klinik Örnekler

Faringokonjonktival ateş: 7 yaşında öğrencide ani başlayan göz kızarıklığı, boğaz ağrısı ve 38,9 °C ateş (102 F°). Aynı ilköğretim okulunda benzer semptomları olan çocuklar var.

Gastroenterit: Diyaresi ve kusması olan infant. Epidemiyolojik amaçlı gaitadan yapılan polimeraz zincir reaksiyonu analizinde adenovirüs serotip 41 tanımlanmış.

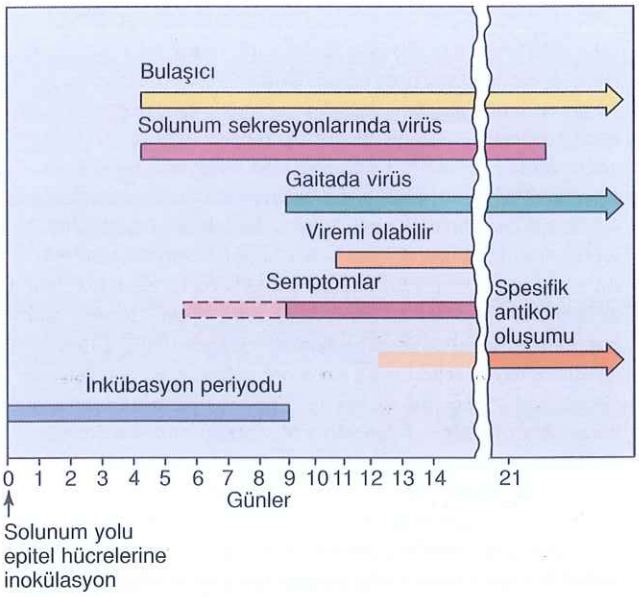
Adenovirüsler, hastaneye yatış gerektiren gastroenteritlerin %15'ini meydana getirirler. Zorlu yaşam koşulları ve yakın temastan dolayı özellikle serotip 4 ve 7 askerlerde yayılmaya yatkın gözükmektedir.

Klinik Sendromlar (Kutu 52-4)

Adenovirüsler asıl olarak çocukları daha nadiren erişkinleri enfekte etmektedir. Reaktive olan virüslerden kaynaklanan enfeksiyonlar immün sistemi baskılanmış çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Birçok klinik tablo adenovirüs enfeksiyonu ile ilişkilidir (Tablo 52-1). Adenovirüs enfeksiyonunun klinik seyri Şekil 52-5'de gösterilmiştir.

Akut Ateşli Farenjit ve Faringokonjonktival Ateş

Adenovirüsler genellikle **konjonktivitin (kırmızı göz)** eşlik ettiği bir **farenjite** ve **faringokonjonktival ateşe** yol açarlar. Tek başına farenjit küçük çocuklarda özellikle de 3 yaşın altındakilerde görülür ve streptokok enfeksiyonunu taklit eder. Etkilenmiş hastalarda hafif, influenza benzeri (nazal konjesyon, öksürük, burun akıntısı, kırıklık, ateş, titreme, kas ağrısı ve baş ağrısı) semptomlar görülür ve yaklaşık 3-5 gün sürer.



Şekil 52–5. Enfeksiyonunun klinik seyri.

Faringokonjonktival ateş daha çok salgınlarda olur ve daha büyük çocukları etkiler.

Akut Solunum Yolu Hastalığı

Akut solunum yolu hastalığı, ateş, öksürük, farenjit ve servikal adenitten oluşan bir sendromdur (Klinik Olgu 52-1). Genellikle adenovirüs serotip 4 ve 7 tarafından oluşturulur. Askerlerde sık olarak görülmesi bu serotipler için aşı geliştirilmesine ve kullanımına neden olmuştur.

Diğer Solunum Yolu Hastalıkları

Adenovirüsler nezle benzeri semptomlar, larenjit, krup ve bronşiyolit yaparlar. Ayrıca adenovirüsler çocuklarda ve erişkinlerde, uzamış bir klinik ve gerçek viral pnömoni ile karakterize boğmaca benzeri bir hastalığa da neden olurlar.

Konjonktivit ve Epidemik Keratokonjonktivit

Adenovirüsler foliküler konjonktivite neden olur. Palpebral konjonktivada kaldırım taşı görünümü veya nodüler görünüm oluşurken her iki konjonktivada (palpebral ve bulbar) inflamasyon görülür (Şekil 52-6). Bu tür konjonktivitler sporadik olarak veya salgınlar şeklinde görülebilir ve ortak kaynağına kadar takip edilebilir. Yüzme havuzu konjonktiviti, ortak kaynaklı adenovirüs enfeksiyonları için sık karşılaşılan bir örnektir. Epidemik keratokonjonktivit sanayide çalışanlar için mesleki bir tehlike olabilir. En çarpıcı epidemi Hawaii'deki Pearl Harbor da bulunan askeri tersanede çalışanlarda görülmüştür. 1941 ve 1942 yılları boyunca 10.000'den fazla vaka görülmüştür. Gözün yabancı bir cisim, toz, moloz gibi maddelerle irritasyonu enfeksiyon için risk faktörüdür.

Klinik Olgu 52–1. Patojenik Adenovirüs 14

CDC, (Morb Mortal Wkly Rep 56(45): 1181-1184, 2007) Lackland Hava Kuvvetleri Üssü'ndeki akut solunum yolu enfeksiyonu salgını sırasında stajyerlerden alınan örneklerdeki izolatların analizi sonucu %63'ünde adenovirüs saptandığını ve bu adenovirüslerin %90'ının adenovirüs 14 olduğunu, bu 423 vakanın 27'sinin pnömoni ile hastaneye yatırıldığını, 5 tanesinin yoğun bakıma alınması gerektiğini ve bir hastanın öldüğünü rapor etmiştir. Benzer bir vaka CNN tarafından rapor edilmiştir (http//www.cnn.com/2007/HEALTH/conditions/12/19/killer.cold/index.html), 18 yaşındaki lise sporcusu, kusma, üşüme, titreme gibi grip benzeri semptomlardan yakınıyor ve ateşi 104 F^0. Günler içerisinde hayatı tehdit eden pnömoni gelişiyor. Bu enfeksiyona neden olan adenovirüs, ilk kez 1955'de tanımlanmış olan mutant bir adenovirüs 14'tür. Adenovirüs 14 mutantı Amerika Birleşik Devletlerinde yayılmış ve erişkinlerde ciddi hastalık riski yaratmıştır. Adenovirüs 14 enfeksiyonu erişkinlerde genellikle iyi huyludur ancak yenidoğanlar ve yaşlılar ciddi enfeksiyon için risk grubudur. Çoğu virüs mutasyonu daha zayıf bir virüs oluşumuna neden olurken nadiren daha virulan, antikordan kaçabilen veya ilaca dirençli virüsler oluşabilir.

Şekil 52–6. Adenovirüs tarafından oluşturulmuş konjonktivit.

Gastroenterit ve Diyare

Adenovirüsler akut gastroenteritlerin en önemli nedenidir. Adenovirüs serotip 40 ve 42 enterik adenovirüsler (Grup F) olarak gruplanmıştır ve infantlardaki diyare epizotlarından sorumludurlar. Bu adenovirüsler hücre kültürlerinde diğer adenovirüsler kadar çoğalmazlar ve nadiren ateşe veya solunum yolu semptomlarına neden olurlar.

Diğer Belirtiler

Adenovirüsler küçük çocuklarda invajinasyona, genç erkeklerde dizüri ve hematürinin görüldüğü hemorajik sistite neden olurlar. Ayrıca kas-iskelet sistemi bozukluklarına, genital enfeksiyonlara ve deri enfeksiyonlarına neden olurlar.

İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalardaki Sistemik Enfeksiyon

İmmün sistemi baskılanmış kişiler ciddi adenovirüs enfeksiyonları için risk altındadırlar. Ancak bu risk herpesvirüslerdeki kadar değildir. İmmün sistemi baskılanmış kişilerdeki adenoviral enfeksiyonlar pnömoni ve hepatiti kapsar. Enfeksiyon, eksojen veya endojen (reaktivasyon) kaynaklı olabilir.

Laboratuvar Tanısı

Virüs izolasyonu sonucunun anlamlı olması için izolat ilgili bölgeden ya da hastalık semptomlarıyla ilişkili sekresyonlardan elde edilmelidir. Eğer *Streptococcus pyogenes* gibi sık rastlanan etkenler laboratuvarla elimine edilebiliyorsa, farenjiti olan hastada adenovirüsün varlığının gösterilmesi tanısal olarak önemlidir.

Virüs izolasyonu yapmadan klinik örneğin direkt analizi adenovirüslerin hızlı şekilde saptanması ve tanımlanması için kullanılabilir. Klinik örneklerde ve doku kültürlerinde virüsün

saptanması, tip ve grup tayini için immunoassay çalışmaları (örn., floresan antikor testi, immunosorbent enzyme immunoassay) ve genetik testler (örn., polimeraz zincir reaksiyonunun çeşitli varyasyonları, DNA prob testleri gibi) kullanılabilir. Bu uygulamalar mevcut hücre kültürlerinde üretilemeyen enterik adenovirüs serotip 40-42 için mutlaka kullanılmalıdır. Serolojik testler epidemiyolojik amaç dışında nadiren kullanılır. Bunun yanı sıra fekal veya respiratuvar yoldan elde edilen izolatın serotipini tanımlayarak önemli olup olmadığının anlaşılması için de kullanılabilir.

Adenovirüs tiplerinin çoğunun epitel hücrelerinden sağlanan hücre kültürlerindeki [örn., primer insan embriyonik böbrek hücreleri, devamlı (transforme edilmiş) seriler HeLa ve insan epidermal karsinom hücreleri gibi] izolasyonu çok başarılıdır.

Virüs, 2-20 gün arasında karakteristik inklüzyon cisimciklerinin görüldüğü litik enfeksiyona yol açar. Hücre kültürlerinden virüsün elde edilmesi ortalama 6 gün sürmektedir. Karakteristik nükleer inklüzyon cisimcikleri enfekte dokunun histolojik incelemesi sırasında görülebilir. Ancak bazı inklüzyonlar seyrek olarak görülür ve mutlaka sitomegalovirüsün yaptığı inklüzyondan ayırt edilmelidir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Dikkatli şekilde el yıkanması ve yüzme havuzlarının klorlanması adenovirüsün bulaşmasını azaltabilir. Önerilen bir tedavi bulunmamaktadır. Canlı oral aşı, adenovirüs tip 4 ve 7'den korunmak için kullanılmaktadır. Askerlerde kullanılan bu aşı sivillere uygulanmamaktadır.

Gen Tedavisi

Adenovirüsler, immün yetmezlikler (adenozin deaminaz eksikliği), kistik fibrozis, lizozomal depo hastalıkları ve hatta kanser gibi birçok hastalığın gen tedavisi ile düzeltilmesi için kullanılmıştır ve halen bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Virüs, E1 geni ve diğer viral genlerin (örn., E2, E4) delesyonu veya mutasyonu ile inaktive edilir. Gerekli olan gen, genoma yerleştirilir ve uygun promotör tarafından kontrol edilir. Sonuçta ortaya çıkan viral vektör, eksik viral fonksiyonları (örn., E1, E4) eksprese eden hücrede eksiklik giderilerek virüsün üremesi sağlanır. Atenü aşı suşu geliştirildiğinden beri adenovirüs tip 4 ve 7 en yaygın kullanılan türlerdir. Genetik olarak zayıflatılmış olmasına rağmen, bu virüsler insanlarda ciddi hastalıklara neden olabilirler.

Olgu Çalışması ve Sorular

7 yaşında çocuk yaz kampında, boğaz ağrısı, baş ağrısı, öksürük, kızarmış gözler ve yorgunluk şikayetleri ile revire yollanıyor. Ateşi 40 C°. Saatler içerisinde diğer kamp yapanlar ve kamp idarecileri benzer şikayetlerle revire geliyorlar. Semptomlar son 5-7 gündür var. Tüm hastalar kamptaki gölete yüzmeye gitmişler. Kamptaki insanların %50'den fazlası ilk vaka ile aynı semptomlara sahip. Bölge halk sağlığı departmanı etken olarak adenovirüs serotip 3 tanımlıyor.

1. Bu semptomlar hangi adenovirüs sendromunu işaret etmektedir?
2. Salgın bir enfeksiyon kaynağını göstermektedir. Kaynak veya kaynaklar hangileridir? En olası bulaşma şekli hangisidir?
3. Virüsün hangi özellikleri bulaşmayı kolaylaştırmaktadır.
4. Başka bir salgını önlemek için kamp sahibi ne tip önlemler almalıdır?
5. Enfeksiyöz ajanın tanımlanması için Halk Sağlığı Departmanı hangi örnek ya da örnekleri kullanmıştır? Enfeksiyonun tanımlanması için hangi testler gereklidir?

Kaynakça

Balows A, Hausler WJ Jr, Lennette EH: Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice, vol 2. New York, Springer-Verlag, 1988.

Benihoud K, Yeh P, Perricaudet M: Adenovirus vectors for gene delivery. Curr Opin Biotechnol 10:440-447, 1999.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Doerfler W, Böhm P: Adenoviruses: Model and Vectors in Virus-Host Interactions. (Curr Top Microbiol Immunol, vols 272-273). New York: Springer, 2003.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Ginsberg HS: The Adenoviruses. New York, Plenum, 1984.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

Robbins PD, Ghivizzani SC: Viral vectors for gene therapy. Pharmacol Ther 80:35-47, 1998.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

53

İnsan Herpesvirüsleri

Çeviren: Esvet Mutlu, Betil Özhak Baysan ve Dilek Çolak

Herpesvirüsler ortak viryon morfolojisi, temel replikasyon yolu ve latent ve rekürren enfeksiyonlara yol açma kapasiteleri ile büyük, zarflı-deoksiribonükleik asit (DNA) virüslerinin önemli bir grubudur. Bu virüslerle oluşan enfeksiyonların kontrolünde ve semptomların gelişiminde hücresel bağışıklık önemlidir. Herpesvirüsler replikasyonu kolaylaştıran ve virüs konak ilişkisine etki eden proteinler ve enzimler kodlarlar; litik, persistan ve latent/rekürren enfeksiyonlara sebep olabilirler, Epstein-Barr virüs (EBV) ve HHV-8 insan kanserleri ile ilişkilidir (Kutu 53-1).

İnsan herpesvirüsleri viral karakteristiklerindeki (genom yapısı, doku tropizmi, sitopatolojik etki ve latent enfeksiyon bölgesi) temel farklılıklara, hastalığın patogenezine ve hastalık bulgularına göre üç alt aileye ayrılırlar (Tablo 53-1). İnsan herpesvirüsleri, Human herpes simplex virus tip 1 ve 2 (HSV-1 ve HSV-2), varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6, 7, 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8)'den oluşur.

Herpesvirüsler **yaygın** olarak bulunur ve enfeksiyonları sık görülür. Bu virüsler özellikle çocuklarda genellikle benign hastalıklara yol açmakla birlikte, immünitesi baskılanmış kişilerde önemli oranlarda morbidite ve mortaliteye sebep olabilirler. Bazı herpesvirüsler antiviral ajanlar için hedef olan proteinler kodlamaktadırlar ve ayrıca VZV için canlı bir virüs aşısı bulunmaktadır.

Herpesvirüslerin Yapısı

Herpesvirüsler **çift iplikli DNA içeren büyük, zarflı** virüslerdir. Viryon yaklaşık 150 nm çapındadır ve sahip olduğu karakteristik morfoloji Şekil 53-1'de gösterilmiştir. Viral DNA 162 kapsomerden oluşan **ikozadeltahedral kapsid** ile çevrilidir. Bu kapsidin etrafında glikoprotein içeren bir zarf bulunmaktadır. Herpesvirüsler viral tutunma, füzyon ve immün kontrolden kaçmak için çok sayıda glikoprotein kodlarlar. Kapside bağlı olarak ve kapsid ile zarf arasındaki boşlukta (**tegüment**) viral proteinler ve enzimler bulunmaktadır, bunlar replikasyonun başlamasına yardım ederler. Diğer zarflı virüsler gibi herpesvirüsler aside, çözücülere, deterjanlara ve kurumaya duyarlıdırlar.

Herpesvirüslerin genomları lineer, çift iplikli DNA yapısındadır fakat büyüklük ve gen oryantasyonu özellikleri farklıdır (Şekil 53-2). Direkt veya ters tekrar dizileri genomu benzersiz bölgelere ayırır [unique long (U_L), unique short (U_S)] ve genom içinde sirkülarizasyon ve rekombinasyona izin verir. HSV, VZV ve CMV'de ters tekrar dizileri arasındaki rekombinasyon, izomerik genomlar oluşturmak için, genomun büyük parçalarının sahip oldukları U_L ve U_S gen segmentlerinin, birbirlerine göre oryantasyonunu ters çevirmesine izin vermektedir.

Herpesvirüs Replikasyonu

Herpesvirüs replikasyonu viral glikoproteinlerin hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimi yolu ile başlar (bkz. Bölüm 4, Şekil 4-12). Bazı herpesvirüslerin tropizmi (örn: EBV) reseptörlerinin dokuya spesifik ekspresyonu nedeni ile sınırlıdır. Zarfın plazma membranı ile birleşmesi sonucunda nükleokapsid sitoplazma içinde serbestleşir. Enzimler ve transkripsiyon faktörleri viryonun tegüment kısmı ile hücre içine taşınır. Nükleokapsid çekirdek membranına yaklaşır ve genom çekirdek içine geçer, genom burada kopyalanır ve replike olur.

Viral genom transkripsiyonu ve viral protein sentezi koordineli ve denetimli bir şekilde aşağıdaki üç fazda gerçekleşir:

1. **Çok erken proteinler** (α), gen transkripsiyonunun regülasyonu ve hücrenin ele geçirilmesi için önemli proteinler içerir.

Kutu 53-1. Herpesvirüslere Özgü Özellikler

Herpesvirüsler büyük, ikozadeltahedral kapsidlerle çevrili, çift iplikli DNA genomları içerirler.
Herpesvirüsler konak hücresini ve immün yanıtını maniple eden birçok protein kodlarlar.
Herpesvirüsler viral DNA replikasyonunu hızlandıran ve **antiviral ilaçlar** için iyi bir hedef olan enzimler **(DNA polimeraz)** kodlarlar.
DNA replikasyonu ve kapsid oluşumu çekirdekte olur.
Virüs ekzositoz, hücre lizisi ve hücre-hücre köprüleri yolu ile serbestleşir.
Herpesvirüsler **litik, persisten, latent** ve **ölümsüz** (EBV için) enfeksiyonlara neden olurlar.
Herpesvirüslere sık rastlanır.
Kontrol için hücresel bağışıklık gereklidir.

2. **Erken proteinler** (β), çok sayıda transkripsiyon faktörü ve DNA polimerazın da içinde olduğu enzimleri içerir.
3. **Geç proteinler** (γ), esas olarak yapısal proteinleri içerirler, bu proteinler viral genom replikasyonu başladıktan sonra oluşturulurlar.

Viral genom hücresel DNA'ya bağımlı ribonükleik asit (RNA) polimeraz ile kopyalanır ve virüs tarafından kodlanan hücresel nükleer faktörler ile regüle edilir. Bu faktörlerin karşılıklı etkileşimi litik, persistan veya latent enfeksiyon için üretilecek gerekli proteinleri belirler. Latent enfeksiyon gelişecek hücreler genom replikasyonu olmaksızın özel bir viral gen grubunu kopyalarlar. Erken ve geç gen ekspresyonuna ilerleme hücre ölümü ve litik enfeksiyon ile sonuçlanır.

Virüsün kodladığı DNA polimeraz viral genomun replikasyonunu sağlar, ayrıca antiviral ilaçların ana hedefidir. Virüsün kodladığı çöpçü enzimler polimeraz için deoksiribonükleotid substratları sağlarlar. Bu ve diğer viral enzimler, viral DNA sentezi için yeterli deoksiribonükleotid ve enzim içermeyen (nöronlar gibi) ve üremeyen hücrelerin içinde virüsün replikasyonunu kolaylaştırırlar.

Boş prokapsidler nükleusta oluşur ve DNA bunların içine girer, nükleus veya golgi membranından zarf alarak ekzositoz veya hücrenin lizisi ile hücre dışına çıkarlar. Transkripsiyon, protein sentezi, glikoprotein oluşumu ve hücreden ekzositotik salınma hücresel mekanizma ile gerçekleştirilir. HSV'nin replikasyonu, herpesvirüslerin prototipi olarak daha ayrıntılı tartışılmıştır.

Herpes Simpleks Virüs

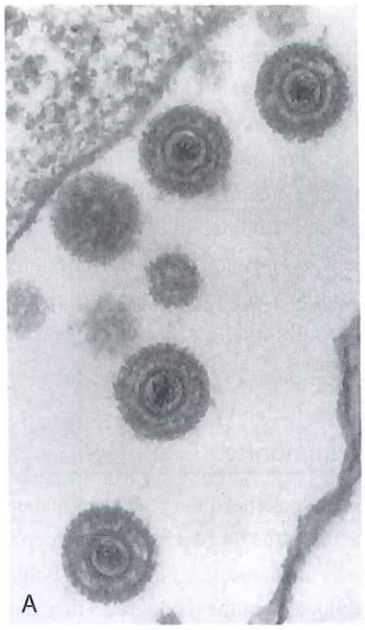
HSV tanımlanan ilk insan herpesvirüsüdür. *herpes* ismi "kabarmak" anlamına gelen Yunanca bir kelimeden köken almaktadır. Uçuk eski uygarlıklarda da tanımlanmıştır ve viral etiyoloji 1919 yılında gösterilmiştir.

Herpes simpleks virüsünün iki tipi, HSV-1 ve HSV-2, DNA homolojisi, antijenik determinantlar, doku tropizmi ve hastalık semptomları gibi pek çok ortak karakteristiğe sahiptir. Bununla

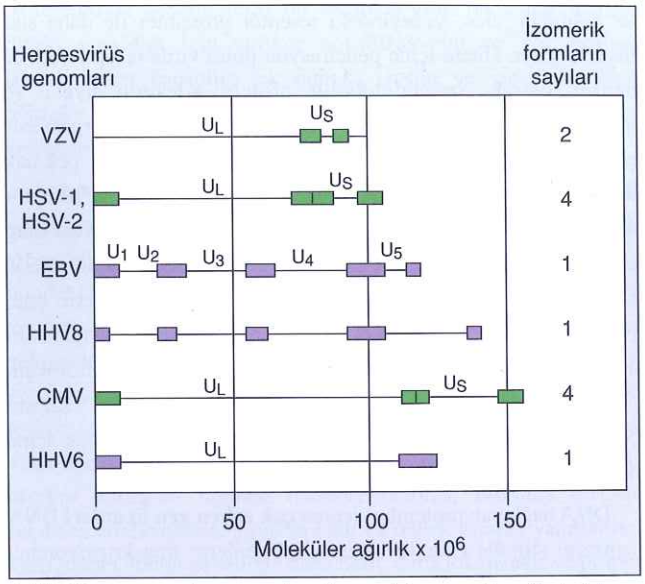
Tablo 53-1. Herpesvirüslerin Ayırdedici Özellikleri

Alt Aile	Virüs	Primer Hedef Hücre	Latentlik Bölgesi	Yayılım Yolu
Alphaherpesvirinae				
İnsan herpesvirüs 1	Herpes simpleks tip 1	Mukoepitelyal hücreler	Nöron	Yakın temas
İnsan herpesvirüs 2	Herpes simpleks tip 2	Mukoepitelyal hücreler	Nöron	Yakın temas (cinsel yolla geçen hastalık)
İnsan herpesvirüs 3	Varisella-zoster virüs	Mukoepitelyal ve T hücreleri	Nöron	Solunum yolu ve yakın temas
Gammaherpesvirinae				
İnsan herpesvirüs 4	Epstein-Barr virüs	B hücreleri ve epitelyal hücreler	B hücreleri	Tükürük (öpüşme hastalığı)
İnsan herpesvirüs 8	Kaposi sarkomu ilişkili virüs	Lenfosit ve diğer hücreler	B hücreleri	Yakın temas (cinsel), tükürük?
Betaherpesvirinae				
İnsan herpesvirüs 5	Sitomegalovirüs	Monosit, Lenfosit ve epitelyal hücreler	Monosit, Lenfosit ve?	Yakın temas, transfüzyonlar, doku transplantı ve konjenital
İnsan herpesvirüs 6	Herpes lenfotropik virüs	CMV gibi, salgı bezleri, nöronlar	T hücreleri ve?	Tükürük
İnsan herpesvirüs 7	İnsan herpesvirüs 7	CMV gibi	T hücreleri ve?	Tükürük

? Diğer hücrelerin de primer hedef veya latentlik bölgesi olabileceğini gösterir



Şekil 53–1. Herpesvirüslerin elektron mikroskobik **(A)** ve genel **(B)** yapısı. Herpesvirüsün kor içindeki DNA genomu bir ikozadeltahedral kapsid ve bir zarf ile çevrilidir. Glikoproteinler zarf yapısına eklenmiştir. *(A Armstrong D, Cohen J: Infectious Diseases. St Louis, Mosby, 1999'dan alınmıştır)*



Şekil 53–2. Herpesvirüs genomları. Herpesvirüs genomları çift zincirli DNA'dan oluşur. Her bir virüs için genom yapısı ve uzunluğu farklıdır. Herpes simpleks virüs (HSV), varisella-zoster virüs (VZV) ve sitomegalovirüs (CMV) içindeki ters tekrarlar, izomerler oluşturmak üzere genomun kendisi ile rekombinasyonunu sağlar. Kutular büyük genetik tekrar dizileridir. HSV ve CMV genomları iki bölümdür, unique long (U_L) ve unique short (U_S), her biri iki ters DNA tekrarı ile bağlantılıdır. Ters tekrarlar genomun replikasyonunu kolaylaştırır fakat aynı zamanda U_L ve U_S bölgelerine dört farklı genomik konfigürasyon veya izomer oluşturmak üzere bağımsız olarak ters çevrilme imkanını da verir. VZV'nin yalnızca bir set ters tekrarı vardır ve iki izomer oluşturabilir. Epstein-Barr virüsün (EBV) direkt tekrarlarla çevrilmiş birkaç benzersiz (unique) bölgeden oluşan yalnızca bir konfigürasyonu vardır. Mor çubuklar DNA dizilerinin direkt tekrarını göstermektedir, yeşil çubuklar DNA dizilerinin ters tekrarını göstermektedir. HHV6, insan herpesvirüsü 6; HHV8, insan herpesvirüsü 8.

birlikte yapılarındaki hemen göze çarpmayan fakat çok önemli farklılıklar yolu ile ayrılmaktadırlar.

Yapı

HSV genomu yaklaşık 80 proteini kodlamaya yetecek büyüklüktedir. Replikasyon için proteinlerin yalnızca yarısı yeterlidir; diğerleri HSV'nin diğer konak hücreleri ile ilişkisini kolaylaştırırlar ve immün yanıt ile ilişkilidirler. HSV genomu DNA'ya bağımlı DNA polimeraz, deoksiribonükleaz, timidin kinaz, ribonükleotid redüktaz, proteaz gibi enzimleri kodlar. Ribonükleotid redüktaz ribonükleotidleri deoksiribonükleotidlere çevirir, timidin kinaz viral genomun replikasyonu için gerekli olan substratları sağlamak üzere deoksiribonükleotidleri fosforile eder. DNA polimeraz ve bu enzimlerin substrat özgüllüğü hücresel analoglarından önemli oranda farklıdır ve bu nedenle antiviral kemoterapi için potansiyel olarak iyi bir hedef oluştururlar.

HSV; viral tutunma proteinleri (gB, gC, gD, gH, gE/gI), füzyon proteinleri (gB), yapısal proteinler, immün yanıttan kaçma proteinleri (gC, gE, gI) olarak görev yapan ve diğer fonksiyonlar için gerekli olan en az 10 glikoprotein kodlamaktadır. Örneğin kompleman sisteminin C3 komponenti gC'ye bağlanır ve serumda miktarı azalır. İmmünglobulin G (IgG)'nin Fc kısmı gE/gI kompleksine bağlanır ve böylece virüs ve virüsle enfekte hücrenin farkına varılamaz. Bu hareketler antikorların antiviral etkisini azaltmaktadır.

Replikasyon

HSV insan hücrelerinin pek çok tipini ve hatta diğer türlerin hücrelerini enfekte edebilir. Virüs genellikle fibroblast ve epitelyal hücrelerde litik enfeksiyonlara, nöronlarda ise latent enfeksiyonlara sebep olur (Şema için Bölüm 4'e bkz., Şekil 4-12).

HSV-1 pek çok hücre tipinin yüzeyinde bulunan bir glikoprotein olan heparan sülfat ile hızlı ve etkili olarak bağlanır

ve ardından hücre yüzeyindeki reseptör proteinler ile daha sıkı ilişkiye girer. Hücre içine penetrasyon polio virüs reseptörleri ile benzer olarak, immünglobulin protein ailesinin üyesi ve interselüler adezyon molekülü olan nektin-1 [HveC (herpesvirüs entry mediator C)] ile ilişki sonucu gerçekleşir. Nektin-1 pek çok hücre yüzeyinde ve nöronlarda bulunmaktadır. Bir diğer reseptör olan HveA tümör nekroz faktör reseptör ailesinin bir üyesi olup aktif T hücreler, nöronlar ve diğer hücrelerce eksprese edilir. HSV, zarfın hücre membranı ile füzyonu sonucu hücreye penetre olur. Füzyon sırasında viral gen transkripsiyonunun başlamasını hızlandıran virüsün kodladığı protein kinaz ve sitotoksik proteinlerle birlikte viryon kapsidi sitoplazmaya geçer. Kapsid çekirdekte bulunan bir pora yaklaşarak genomu çekirdek içine bırakır.

DNA bağlayan proteinleri içeren **çok erken gen ürünleri** DNA sentezini stimüle eder ve erken viral genlerin transkripsiyonunu başlatır. Nöronların latent enfeksiyonu sırasında genomun kopyalanan kısmı sadece **latentlik ile ilişkili transkriptler (LATs)** oluşturur, fakat bu RNA'lar proteinlere dönüştürülmez.

Erken proteinler içinde DNA'ya bağımlı DNA polimeraz ve timidin kinaz vardır. Katalitik proteinler gibi bu enzimlerin de birkaç kopyası replikasyonu başlatmak için gereklidir. Diğer erken proteinler hücresel mesajcı RNA (mRNA)'nın üretimini inhibe eder ve DNA'nın parçalanmasını başlatırlar. Erken ve geç genlerin ekspresyonu genellikle hücre ölümüne yol açar.

Polimeraz sentezlenir sentezlenmez virüs genomu replike olur. Başlangıçta sirküler, uç uca eklenmiş tekrarlayan yapılardan oluşan (konkatamer) genom şekilleri oluşturulur. Daha sonra DNA, lineer genom ipliklerini oluşturmak için adeta tuvalet kağıdı rulosu gibi "yuvarlanan halka mekanizması" ile replike olur. Sonunda konkatamerler kesilerek her bir genom ayrılır ve ayrılan DNA'lar prokapsid içine çekilir.

Genom replikasyonu yapısal ve diğer proteinleri kodlayan geç ve diğer genlerin transkripsiyonunu tetikler. Yapısal proteinlerin çok fazla sayıda kopyası gereklidir. Daha sonra kapsid proteinleri nükleusa taşınır orada bir araya gelerek boş prokapsidleri oluştururlar ve içleri DNA ile dolar. DNA içeren kapsidler viral proteinlerle yapısı kesintiye uğratılmış olan nükleer membranlarla ilişkiye geçer ve buradan tomurcuklanarak endoplazmik retikuluma oradan da sitoplazmaya geçer. Viral glikoproteinler sentezlenir ve hücresel glikoproteinler gibi işlenir. Tegüment proteinleri sitoplazmada viral kapsidle ilişkiye geçer ve daha sonra kapsid glikoprotein içeren zarfını kazanmak üzere trans-Golgi ağının bir bölümüne tomurcuklanır. Virüs ekzositoz veya hücre lizisi yolu ile hücre dışına çıkar. Virüs hücreler arasında intrasellüler köprüler yolu ile de yayılabilir. Bu özellik virüsün antikorlardan kaçmasını sağlar. Virüsün indüklediği sinsitya oluşumu da enfeksiyonun yayılımını sağlar.

Nöronlardaki HSV enfeksiyonu nöronun hangi genleri kopyalama yeteneğinde olduğuna bağlı olarak virüs replikasyonu veya latentlik gelişimi ile sonuçlanabilir. Diğer viral genler olmadan sadece LAT transkripsiyonu latentlik ile sonuçlanır. Eğer hücre virüsün çok erken genlerini kopyalayabilirse virüs replike olacaktır. Diğer alfa herpesvirüslerde olduğu gibi HSV de nöronlar gibi bölünmeyen hücrelerde replikasyonu kolaylaştırmak için bir timidin kinaz (çöpçü enzim) kodlamaktadır. HSV aynı zamanda ICP34.5 proteinini kodlar, bu protein hücrelerde virüs enfeksiyonuna cevap sırasında veya alfa interferona cevabın bir parçası olarak aktive olan protein sentezi üzerindeki hücresel bloğu ortadan kaldırarak nöronlarda virüsün çoğalmasını kolaylaştırır.

Patogenez ve İmmünite

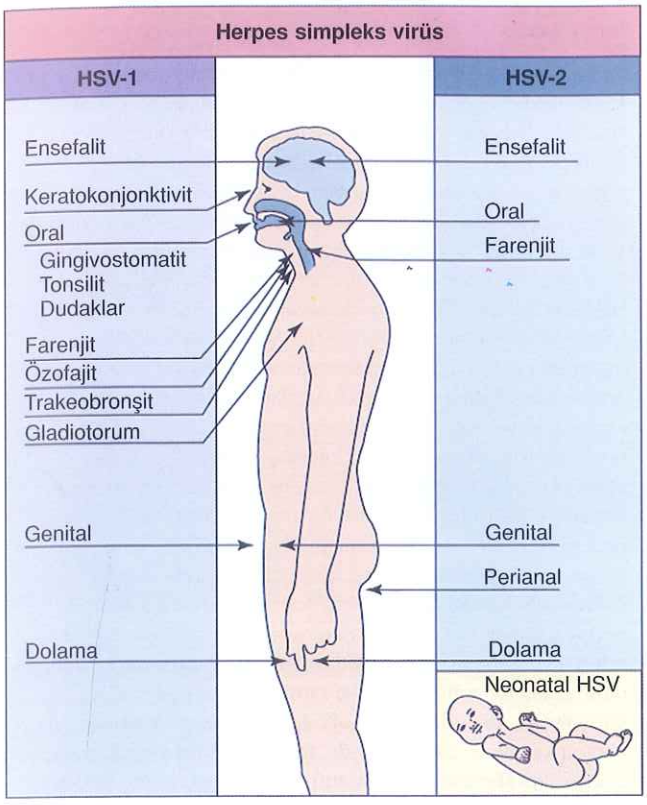
HSV-1 ve HSV-2 patogenezindeki mekanizmalar çok benzerdir (Kutu 53-2). Her iki virüs de başlangıçta mukoepitelyal hücreleri enfekte eder ve replike olurlar, enfeksiyon bölgesinde hastalık oluştururlar, ardından o bölgeyi innerve eden nöronlarda latent enfeksiyon gelişir. Virüslerin yayılım yolu ile uyumlu olarak HSV-1 genellikle bel üstündeki, HSV-2 bel altındaki enfeksiyonlarla ilişkilidir (Şekil 53-3). HSV-1 ve HSV-2 büyüme karakteristikleri ve antijenik olarak da farklıdırlar ve HSV-2'nin viremi ve beraberinde grip benzeri sistemik semptomlar oluşturma potansiyeli daha yüksektir.

HSV hücrelerin çoğunda **litik**, lenfosit ve makrofajlarda **persistan** ve nöronlarda **latent** enfeksiyona neden olur. Virüs tarafından hücresel makromolekül sentezinin inhibisyonu, konak hücre DNA'sının parçalanması, membranın geçirgenleşmesi, hücre iskeletinin bozulması ve hücrenin yaşlanması sonucu sitoliz gerçekleşir. Ek olarak çekirdek yapısındaki değişiklikler ve kromatin birikimi sonucu **Cowdry tip A asidofilik intranükleer inklüzyon cisimleri** oluşur. HSV'nin pek çok suşu aynı zamanda sinsitya oluşumunu da başlatır. HSV doku kültüründe hücreleri hızla öldürür.

HSV enfeksiyonu mukozal membranlardan veya derideki çatlaklardan başlar. Virüs lezyon tabanındaki hücrelerde replike olur, innerve eden nöronları enfekte eder, retrograd transport yolu ile gangliyona ulaşır (oral HSV için trigeminal gangliyonlar ve genital HSV için sakral gangliyonlar) (bkz. Şekil 53-5). HSV'nin latent kalması için CD8 T hücreleri ve interferon gama önemlidir.

Kutu 53-2. Herpes Simpleks Virüsler için Hastalık Mekanizmaları

Hastalık direkt temasla başlar ve enfekte dokuya bağlıdır (örn. oral, genital, beyin).
Virüs direkt sitopatolojik etkilere neden olur.
Virüs hücreden hücreye yayılma ve sinsitya ile antikordan kaçar.
Virüs nöronlarda latent olarak kalır (immün yanıttan saklanır).
Latent virüs immün süpresyon veya stres ile reaktive olur.
İyileşme için hücresel immünite gereklidir, antikorların sınırlı rolü vardır.
Hücresel immünopatolojik etkiler semptomlara katkıda bulunur.



Şekil 53–3. Herpes simpleks virüsün (HSV) hastalık sendromları. HSV-1 ve HSV-2 aynı dokuları enfekte edebilir ve benzer hastalıklara neden olabilirler fakat gösterilen bölgelere ve hastalıklara daha çok meyillidirler.

Reaktivasyon sırasında virüs başlangıç enfeksiyon bölgesine geri döner, burada enfeksiyon belirtisiz olabilir veya **veziküler lezyonlar** gelişebilir. Vezikül sıvısı enfeksiyöz viryonlar içerir. Viral patoloji ve immünopatoloji birlikte doku hasarına yol açar. Lezyon genellikle skar oluşturmadan iyileşir. İnterferon ve doğal katil hücreleri içeren doğal savunma, enfeksiyonun başlangıç yayılımının önlenmesinde yeterli olabilir. *Enfekte hücrelerin öldürülmesi ve mevcut hastalığın iyileşmesi için T-helper 1 (TH1) ilişkisi ve CD8 sitotoksik öldürücü T-hücre cevapları gereklidir.* Semptomların majör sebeplerinden biri de hücresel ve enflamatuvar yanıtların immünopatolojik etkileridir. Virüsün glikoproteinlerine karşı oluşan antikor ekstrasellüler virüsü nötralize eder, yayılımı sınırlar fakat enfeksiyonun iyileşmesinde yeterli değildir. Fonksiyonel hücresel immünite yokluğunda HSV enfeksiyonu sıklıkla tekrarlar, daha şiddetli olur ve vital organlara ve beyne yayılabilir.

HSV konak savunma mekanizmalarından çok çeşitli yollarla kaçabilir. Viral protein sentezinin interferon tarafından inhibisyonunu bloke eder. Endoplazmik retikulum zarında taşıyıcı görevi yapan kanala (TAP) bağlanan bir protein kodlayarak peptitlerin endoplazmik retikuluma (ER) bırakılmasını engeller, böylece klas I majör histokompatibilite kompleksi (MHC I) molekülleri ile peptitlerin birleşmesini bloke eder ve sonuçta enfekte hücrenin CD8 T-hücre tarafından tanınmasını önler. Nöronlardaki latent enfeksiyon sırasında virüs hücreden hücreye direkt yayıldığı için antikor nötralizasyonu ve yok edilme işlemlerinden kaçabilir. Ek olarak, viryon ve virüsle enfekte hücreler humoral savunmayı zayıflatan antikor (Fc) ve kompleman reseptörleri eksprese ederler.

Latent enfeksiyon nöronlarda gerçekleşir ve belirgin bir hasar görülmez. **Rekürrens** çok çeşitli uyaranlarla [Örn. stres, travma, ateş, güneş ışığı (Ultraviole B)] aktive edilebilir. Bu olaylar paket içindeki sinir hücrelerinin her birinde virüs replikasyonunu tetikler ve virüsün sinir içinde geriye doğru ilerlemesine izin vererek her seferinde aynı bölge ve dermatom alanında lezyonların gelişmesine yol açar. Stres, sinir içindeki virüsün replikasyonunu teşvik ederek, hücresel immüniteyi geçici olarak baskılayarak veya her iki olayı indükleyerek reaktivasyonu başlatabilir. Virüs antikor varlığına rağmen reaktive olabilir. Bununla birlikte rekürren enfeksiyonlar yayılım yolu ve bellek immün yanıtlarının varlığından dolayı genellikle daha hafif, daha lokalizedir ve primer epizotlardan daha kısa sürelidir.

Epidemiyoloji

HSV, asemptomatik rekürrens potansiyeli olan latent enfeksiyonlar oluşturabildiği için enfekte kişi ömür boyu bulaş kaynağıdır (Kutu 53-4). Zarflı bir virüs olarak HSV sekresyonlar içinde ve yakın temasla bulaşır. Virüs çok labil olup kuruma, deterjanlar ve gastrointestinal sistem koşulları ile kolayca inaktive olur. Hayvan hücrelerini enfekte edebilmesine rağmen, HSV enfeksiyonu esas olarak bir insan hastalığıdır.

HSV, vezikal sıvı, tükürük ve vajinal sekresyonlarla (**müköz membranların karışması ve eşleşmesi**) bulaşmaktadır. Enfeksiyon, dolayısı ile hastalık bölgesi, temelde olaya karışan müköz membranların tipi ile belirlenir. Her iki HSV tipi de oral ve genital lezyonlar oluşturabilir.

HSV-1 genellikle oral temas (öpüşme) veya bardakların, diş fırçalarının ya da tükürük bulaşmış diğer cisimlerin ortak kullanımı ile bulaşır. Parmakların ya da gövdenin HSV-1 enfeksiyonu, deriye temas eden lezyondan, virüsün deri bütünlüğünün bozulduğu bir yerden girmesi sonucu oluşabilir. Otoinokülasyon, aynı zamanda gözlerin de enfeksiyonuna neden olabilir.

Kutu 53-3. HSV Rekürrenslerinin Tetikleyicileri

UV-B radyasyon (kayak yapma, bronzlaşma)
Ateş (isminin ateşli vezikül olmasından)
Duygusal stres (ör. final sınavı, önemli tarihler)
Fiziksel stres (iritasyon)
Menstrüasyon
Yiyecekler; baharatlı, asidik, allerjik
İmmünosüpresyon
  Geçici (strese bağlı)
  Kemoterapi, radyoterapi
  İnsan immünyetmezlik virüsü

Kutu 53-4. Herpes Simpleks Virüs (HSV) Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Virüs tüm yaşam boyu hastalık oluşturabilir
Temasa bağlı rekürren hastalık olur
Virüs asemptomatik döküntüler yapabilir

Bulaşma

Virüs salgılarla vajinal sekresyon ve lezyon sıvısı ile temasla bulaşır
Virüs, oral ve cinsel temas ile gözlere ve deriye girip yerleşerek bulaşır
HSV-1 genellikle oral, HSV-2 cinsel yolla bulaşır

Kimler Risk Altındadır?

HSV-1 ve HSV-2'nin klasik yerleşim yerleri için sırasıyla çocuklar ve cinsel aktif kişiler risk altındadır
Doktorlar, hemşireler, diş hekimleri ve oral-genital sekresyonlar ile temas edenler parmak enfeksiyonu için risk altındadırlar (herpetik dolama)
İmmün baskılanmış hastalar ve yenidoğanlar yaygın enfeksiyon ve hayatı tehdit eden hastalık için risk altındadırlar.

Coğrafya/Mevsim

Virüs tüm dünyada bulunur
Mevsimsel insidans göstermez

Kontrol

Antiviral ilaçların kullanılması
Aşısı yok
Sağlık çalışanlarının eldiven giymesi herpetik dolamayı önler
Aktif genital lezyonu olan kişilerin lezyon tamamen epitelize hale gelene kadar cinsel ilişkiden sakınması

Klinik Olgu 53–1. Neonatal Herpes Simpleks Virüs

Parvey ve Chi'en (Pediatrics 65:1150-1153, 1980) doğum sırasında kazanılan bir neonatal HSV-2 vakası tanımladılar. Makat gelişi sırasında, bebeğin makat kısmına fötal monitör yerleştirildi ve oldukça uzamış doğum nedeni ile, bebek sezaryen ile doğurtuldu. Ağırlığı 2,250 kg olan bebeğin başarı ile tedavi edilen küçük sorunları oldu, fakat altıncı günde, fötal monitörün yerleştiği yerde, eritematöz tabanlı veziküller belirdi. Vezikül sıvısı ile birlikte omurilik sıvısından, kornea, tükürük ve kandan HSV üretildi. Bebeğin, sık geçirilen apne ve nöbetlerle durumu iyice ağırlaştı. Adenozin arabinozid (ara-A; vidarabin) ile intravenöz tedavi başlatıldı. Bebekte aynı zamanda bradikardi ve arada sırada kusma ortaya çıktı. Veziküller alt ekstremiteleri kaplayacak şekilde yayıldı ve aynı zamanda sırtta, avuç içlerinde, burun deliklerinde ve sağ göz kapağında da gelişti. Ara-A tedavisinin ilk 72 saati içerisinde, bebeğin durumu iyileşmeye başladı. Tedavi 11 gün sürdürüldü ancak düşük trombosit sayısı nedeni ile kesildi. Bebek, doğumundan sonraki 45. günde taburcu edildi, daha sonra bir ve ikinci yaşlarında normal gelişiminde olduğu rapor edildi. Doğumdan sonraki altıncı haftada, annenin vulvasında herpes lezyonu görüldü. Bu vaka, ara-A ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği, enfeksiyon tarafından oluşturulan hasarın düzeltildiği şanslı bir neonatal HSV enfeksiyonu idi. Virüs, büyük olasılıkla HSV-2, yenidoğanın doğum kanalında olduğu sırada, fötal monitör tarafından oluşturulan abrazyonla bulaşmıştı. Ara-A, günümüzde asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir gibi daha etkili olan, toksisitesi daha düşük ve daha kolay uygulanan antiviral ilaçlarla değiştirilmiştir.

HSV-1 enfeksiyonu yaygındır. Gelişmekte olan bölgelerde yaşayan insanların %90'ından fazlası, 2 yaşında HSV-1 antikorlarına sahiptirler. Bu bulgu, kalabalık yaşam koşulları ya da kötü hijyen şartları sonucu olabilir.

HSV-2 temel olarak cinsel temas, otoinokülasyon ya da enfekte anneden bebeğine doğum sırasında bulaşmaktadır. Kişinin cinsel uygulamaları ve hijyenine bağlı olarak, HSV-2, cinsel organları, anorektal dokuları ya da orofarinksi enfekte edebilir. Genital HSV-1 enfeksiyonlarının insidansı, HSV-2'nin insidansına yaklaşmaktadır. HSV, semptomatik ya da asemptomatik primer genital enfeksiyon ya da rekürrens oluşturabilmektedir. Neonatal enfeksiyonlar genellikle, vajinal doğum sırasında serviksten HSV-2 bulaşması sonucu olmaktadır (Klinik Olgu 53-1) ancak annenin primer enfeksiyonu sırasında assendan uterus enfeksiyonu ile de oluşabilmektedir. Neonatal enfeksiyon ağır bulguları olan bir enfeksiyon olup yaygın ve nörolojik hastalıkla sonuçlanmaktadır.

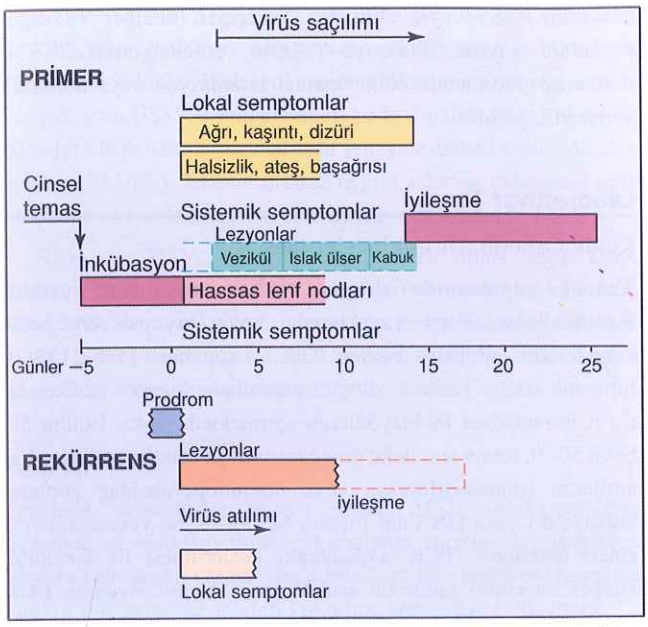
HSV-2'nin ilk enfeksiyonu yaşam sırasında HSV-1'den daha geç oluşmakta ve artmış cinsel aktivite ile korelasyon göstermektedir. Güncel istatistikler, her yıl bir milyonu yeni enfeksiyon olmak üzere, ABD'deki yetişkinlerin %22'sinin (yaklaşık 45 milyon insanın) HSV-2 ile enfekte olduğunu göstermektedir.

Klinik Sendromlar

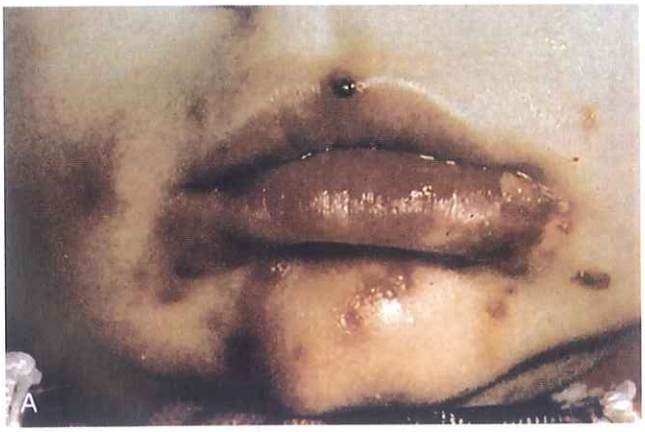
HSV-1 ve HSV-2 ağrılı fakat iyi huylu tablolara ve rekürren hastalıklara neden olabilen yaygın insan patojenleridir. Klasik tabloda, lezyon eritematöz bir zeminde şeffaf bir vezikülddür ("gül yaprağında çiğ damlası") ve sonra püstüler lezyonlara, ülserlere ve kabuklu lezyonlara ilerler (Şekil 53-4). *Bununla beraber, her iki virüs de göz veya beyin enfeksiyonunda, immünitesi baskılanmış bireyde veya yenidoğanın yaygın enfeksiyonunda önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir.*

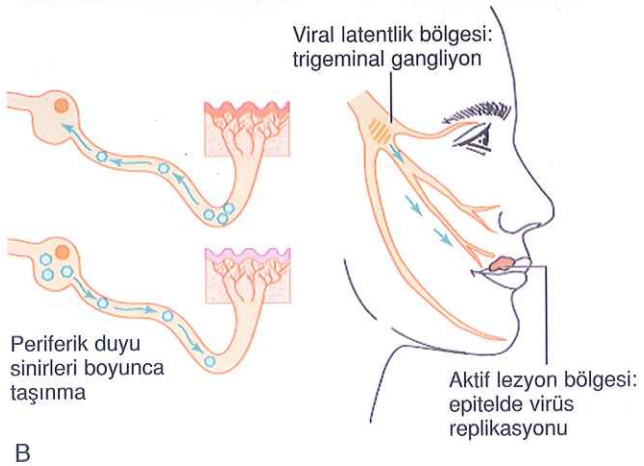
Oral herpes HSV-1 veya HSV-2 ile oluşabilir. Primer herpes labialis veya gingivostomatit çocuklarda neredeyse her zaman HSV-1 ile oluşurken, genç erişkinler HSV-1 veya HSV-2 ile enfekte olabilirler. Lezyonlar hızla ülsere olan şeffaf veziküller şeklinde başlar. Bu beyazımsı alanlar çevreye veya damak, farinks, gingiva, bukkal mukoza ve dili de içerecek şekilde tüm ağıza yayılabilir (Şekil 53-5). Diğer pek çok lezyon (örn. Koksaki virüs, ağızda ağrılı ülser, akne) HSV lezyonlarına benzeyebilir.

Kişilerde klinik olarak belirgin primer enfeksiyon görülmemiş olsa bile, rekürren mukokutanöz HSV enfeksiyonlarına rastlanabilir **(uçuk, ateşli vezikül)** (Şekil 53-6). Lezyonlar



Şekil 53–4. Genital herpes enfeksiyonunun klinik seyri. Herpes simpleks virüs tip 2 (HSV-2) ile oluşan primer ve rekürren genital enfeksiyonun semptomları ve görülme dönemleri karşılaştırılmıştır. *Üstte,* Primer enfeksiyon; *altta,* rekürren hastalık. *(Corey L, et al: Ann Intern Med 98:958-973,1983'ten alınmıştır.)*





Şekil 53–5. A, Primer herpes gingivostomatiti. B, Herpes simpleks virüs latent enfeksiyon oluşturur ve trigeminal gangliyondan tekrarlayabilir. *(A Hart CA, Broadhead RL: A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases. London, Wolfe, 1992'den alınmıştır; B, Straus SE: Medoff G (eds): Mechanisms of Microbial Disease, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993'ten modifiye edilmiştir.)*

genellikle ağızın köşelerinde veya dudakların yanlarında oluşur. Fasiyal herpes enfeksiyonları genellikle trigeminal gangliyondan aktive olurlar. Daha önce belirtildiği gibi, rekürren epizot semptomları primer epizottakilere göre daha az şiddette, daha lokalize ve daha kısa sürelidir. **Herpes farenjiti,** boğaz ağrısı olan genç erişkinlerde yaygın bir tanı haline gelmektedir. Primer gingivostomatite benzeyen ciddi HSV stomatiti immünitesi baskılanmış bireylerde görülebilir.

Herpetik keratit hemen her zaman bir gözle sınırlıdır. Kalıcı skar, kornea hasarı ve körlük oluşturacak şekilde rekürren hastalık oluşturabilir.

Herpetik dolama parmağın enfeksiyonudur ve **herpes gladyatorum** vücudun bir enfeksiyonudur. Virüs derideki kesik ve sıyrıklar yoluyla enfeksiyon oluşturur. Herpetik dolama çoğunlukla hemşirelerde veya HSV enfeksiyonlu hastalarla ilgilenen doktorlarda, parmak emen çocuklarda (Şekil 53-7) ve genital HSV enfeksiyonlu kişilerde görülür. Herpes gladyatorum çoğunlukla güreş veya rugby sırasında kazanılır.

Egzama herpetikum aktif egzamalı çocuklar tarafından kazanılır. Altta yatan hastalık enfeksiyonun deriye ve potansiyel olarak adrenal bezlere, karaciğer ve diğer organlara yayılımını artırır.

Genital herpese genellikle HSV-2 neden olur ancak HSV-1 ile de oluşabilir (genital enfeksiyonların en az %10'undan sorumludur). Erkeklerde lezyonlar tipik olarak glans penis veya penis üzerinde ve nadir olarak üretrada gelişir. Kadınlarda, lezyonlar vulva, vajina, serviks, perianal bölge veya bacağın iç kısmında görülebilir ve sıklıkla kaşıntı ve mukoid vajinal akıntı ile

Şekil 53–6. Rekürren herpes labialis'in uçuk lezyonu. Primer hastalıktakinden daha hafiftir. *(Hart CA, Broadhead RL: A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases. London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Şekil 53–7. Herpetik dolama. *(Emond RTD, Rowland HAK: A Color Atlas of Infectious Diseases, 3rd ed. London, Mosby, 1995'den alınmıştır.)*

birliktedir. Lezyonlar genellikle ağrılıdır. Her iki cinsiyetteki hastalarda primer enfeksiyona geçici viremi ile ilişkili olan semptomlar olan ateş, halsizlik, miyalji eşlik edebilir. HSV proktiti lezyonların alt rektumda ve anüste görüldüğü ağrılı bir hastalıktır. Primer ve rekürren genital herpes enfeksiyonlarının semptomları ve görülme zamanları Şekil 53-4'te karşılaştırılmıştır.

Rekürren genital herpes hastalığı primer epizottan daha kısa süreli ve daha hafif seyirlidir. Hastaların yaklaşık %50'sinde rekürrensler lezyonların sonradan patladığı, bölgede yanma veya kaşıntının olduğu karakteristik bir prodromal dönem ile başlamaktadır. Rekürrensler her 2-3 haftada bir olmak üzere sık veya nadir olabilir. Ne yazık ki, enfekte herhangi bir kişi asemptomatik olarak virüs yayabilir. Bu kişiler virüsün yayılımında önemli taşıyıcılar olabilirler.

Herpes ensefaliti genellikle HSV-1 ile oluşur. Lezyonlar genel olarak temporal loblardan biri ile sınırlıdır. Viral patoloji ve immünopatoloji temporal lobun hasarına neden olur ve beyin omurilik sıvısında eritrositler, nöbetler ve viral ensefalite özgü diğer özellikler görülür. HSV sporadik ensefalitlerin en sık viral nedenidir ve uygun tedavi alan hastalarda bile önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanır. Hastalık her yaşta ve yılın herhangi bir zamanında görülür. **HSV menenjiti** çoğunlukla genital HSV-2 enfeksiyonunun bir komplikasyonudur, semptomlar kendiliğinden düzelir.

Yenidoğanda HSV enfeksiyonu en sık HSV-2 ile oluşan yıkıcı ve çoğunlukla fatal bir hastalıktır. Virüs bulaşması uterus içi olabilir fakat daha sık olarak doğum esnasında infantın vajinal kanaldan geçişi sırasında (özellikle fötal kafa elektrotlarının yerleştirildiği yerde) gerçekleşir. Postnatal olarak aile üyelerinden veya hastane personelinden de bulaşma görülebilir. Bebek ilk olarak septiktir ve veziküler lezyonlar olabilir. Yenidoğanda hücre-aracılı bağışık yanıt henüz tam gelişmediğinden, HSV santral sinir sistemine (SSS) aynı zamanda karaciğer, akciğer ve diğer organlara yayılır. Tedaviye rağmen, enfeksiyonun SSS'ye ilerlemesi durumunda ölüm, mental retardasyon veya nörolojik yetersizlik görülür.

Laboratuvar Tanısı

Klinik Örneğin Direkt İncelenmesi

Tzanck yaymasında (lezyon tabanından alınan kazıntı), Papanicolaou (Pap) yaymasında veya biyopsi örneğinde karakteristik sitopatik etkiler (CPE) tanınabilir (Tablo 53-2). Sitopatik etkiler sinsitya, sitoplazmanın balonlaşması ve Cowdry tip A intranükleer inklüzyonlarını içermektedir (bkz. Bölüm 50, Şekil 50-2). Kesin tanı doku örneğinde veya vezikül sıvısında viral antijenin (immünofloresan veya immünoperoksidaz yöntemi kullanarak) veya DNA'nın [in situ hibridizasyon veya polimeraz zincir tepkimesi (PCR) kullanarak] gösterilmesi ile konabilir. Herpes ensefaliti tanısında santral sinir sistemi sıvısının **PCR incelemesi** beyin biyopsisinin immünofloresan yöntemle incelemesinin yerini almıştır.

Virüs İzolasyonu

Virüs izolasyonu HSV enfeksiyonunun tanısında en kesin yöntemdir. Virüs veziküllerden elde edilebilir ancak kabuklaşmış lezyonlardan elde edilemez. Örnekler lezyon sıvısının aspirasyonu veya veziküllere pamuklu eküvyon uygulanması ile toplanır ve örnek hücre kültürlerine direkt inoküle edilir.

HSV HeLa hücrelerinde, insan embriyonik fibroblast hücrelerinde ve tavşan böbrek hücrelerinde 1 ile 3 günde CPE oluşturur. Enfekte hücreler genişlerler ve balonlaşmış olarak

Tablo 53-2. Herpes Simpleks Virüs (HSV) Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı

Yaklaşım	Test/Yorum
Lezyon tabanından hücrelerin direkt mikroskobik incelemesi	**Tzanck yaymasında çok çekirdekli dev hücreler** ve **Cowdry tip A inklüzyon cisimleri** görülür
Hücre kültürü	HSV replike olur ve çoğu hücre kültüründe tanımlanabilir sitopatik etki oluşturur
Doku biyopsi deneyi, yayma, beyin omurilik sıvısı veya veziküler sıvıda HSV antijeni veya genomu	Enzim immünoassay, immünofloresan boyama, in situ DNA prob incelemesi ve polimeraz zincir tepkimesi (PCR)
HSV tip ayrımı (HSV-1, HSV-2)	Tipe özgü antikor, restriksiyon enzim fragmanlarının DNA haritaları, sodyum dodesil sülfat jel protein paternleri, DNA prob incelemesi ve PCR
Seroloji	Epidemiyoloji dışında seroloji yararlı değildir

görünürler (Bölüm 51, Şekil 51-4). Bazı izolatlar çok çekirdekli dev hücreler (sinsitya) oluşturacak şekilde komşu hücrelerin füzyonunu indükler. İzolasyon ve identifikasyonda yeni ve duyarlı bir yaklaşım HSV ile enfekte hücrelerde β-galaktozidaz eksprese eden bir hücre hattı kullanmaktadır [enzyme-linked viral inducible system (ELVIS)]. Burada ortama uygun substrat eklenmesi renk oluşturur ve enfekte hücrelerde enzimin saptanmasını sağlar.

HSV-1 ve HSV-2'yi ayırt etmede HSV tipine özgül DNA probları, PCR için özgül DNA primerleri ve antikorlar kullanılır. Viral DNA'nın restriksiyon endonükleaz kesim paternleri ile HSV-1 ve HSV-2 arasındaki ve bu virüslerden birinin farklı suşları arasındaki ayrım da yapılabilir.

Seroloji

Serolojik prosedürler sadece primer HSV enfeksiyonunun tanısında ve epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdırlar. Rekürren hastalık tanısında yararlı değildirler, çünkü rekürren hastalığa antikor titrelerindeki anlamlı yükselme her zaman eşlik etmez.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

HSV, antiviral ilaçların hedefi olabilecek çeşitli enzimleri kodlar (Kutu 53-5) (bkz. Bölüm 49). Çoğu antiherpes ilaçlar nükleozid analogları ve viral replikasyonda gerekli enzim olan ve en iyi antiviral ilaç hedefi olan viral DNA polimerazın diğer inhibitörleridir. Tedavi primer veya rekürren hastalığı önler veya hastalığın süresini kısaltır. Hiçbir ilaç tedavisi latent enfeksiyonu yok edemez.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] onaylı prototip anti-HSV ilaç **asiklovirdir** (ACV). **Valasiklovir** (ACV'nin valil esteri), **pensiklovir** ve **famsiklovir** (pensiklovirin bir türevi) etki mekanizmaları açısından ACV'ye benzerler ancak farklı farmakolojik özelliklere sahiptirler. HSV tedavisinde kullanılan vidarabin [adenozin arabinozid (Ara A)], idoksuridin (iododeoksiuridin), ve trifluridin de FDA onaylıdır ancak daha az etkilidirler. **Sidofovir** ve **adefovir** HSV'ye karşı aktif olmalarına karşın, sidofovir sadece CMV tedavisi için onaylanmıştır.

ACV en sık reçete edilen anti-HSV ilaçtır. ACV ve pensiklovirin viral **timidin kinaz** ve hücresel enzimler tarafından fosforilasyonu, ilacı viral **DNA polimeraz** için substrat olarak aktive etmektedir. Bu ilaçlar daha sonra **viral DNA'ya katılarak uzamasını önlerler** (bkz. Bölüm 49, Şekil 49-2). ACV, valasiklovir, pensiklovir ve famsiklovir (1) göreceli olarak nontoksiktirler, (2) HSV hastalığının ciddi formlarının ve genital herpesin ilk epizotlarının tedavisinde etkilidirler ve (3) korunma amaçlı da kullanılırlar.

Bu ilaçlara direncin en sık görülen formu, timidin kinazı inaktive eden böylece ilacın aktif formuna dönüşümünü engelleyen mutasyonlardan kaynaklanır. Viral DNA polimerazın mutasyonu da direnç oluşturur. Neyse ki dirençli suşlar daha az virülan görünmektedirler.

Kutu 53-5. Herpesvirüs Enfeksiyonları için FDA-Onaylı Antiviral Tedaviler

Herpes Simpleks 1 ve 2
Asiklovir
Pensiklovir
Valasiklovir
Famsiklovir
Adenozin arabinozid (Ara-A)
Trifluridin
Varisella-Zoster Virüs
Asiklovir
Famsiklovir
Valasiklovir
Varisella-Zoster immünoglobulini (VZIG)
Zoster immün plazma
Canlı aşı
Epstein-Barr Virüs
Yok
Sitomegalovirüs
Gansiklovir*
Valgansiklovir*
İyododeoksiüridin
Foskarnet*
Trifluridin
Sidofovir*

FDA, ABD Gıda ve İlaç Dairesi.
** Herpes simpleks ve varisella-zoster virüslerini de inhibe eder.*

Ara-A, ACV'den daha az çözünür, daha az potenttir ve daha toksiktir. Trifluridin, pensiklovir ve ACV topikal ajanlar olarak herpetik keratit tedavisinde iododeoksiuridinin yerini almışlardır. Bir amantadin türevi olan tromantadin topikal kullanım için ABD dışındaki diğer ülkelerde onaylanmıştır. Penetrasyon ve sinsitya oluşumunu inhibe ederek etki gösterir. Reçete edilmeyen çeşitli tedaviler de kimi bireylerde etkili olabilir.

HSV-1 çoğu zaman aktif mukokutanöz lezyondan bulaşır, buna bağlı olarak lezyona direk temasın önlenmesi enfeksiyon riskini azaltır. Ne yazık ki, semptomlar belirgin olmayabilir, böylece virüs bilmeden bulaştırılabilir. Doktorlar, hemşireler, diş hekimleri ve teknisyenler potansiyel enfekte doku ve sıvıları işlemlerken özellikle dikkatli olmalıdırlar. Eldiven giyme parmak enfeksiyonunun bulaşmasını önleyebilir (herpetik dolama). Rekürren herpetik dolama hastalığı olan kişiler çok bulaştırıcıdırlar ve enfeksiyonu hastalara yayabilirler. Sabunla yıkama virüsü dezenfekte eder.

Genital HSV enfeksiyonu öyküsü olan kişiler, prodromal semptomları veya lezyonları olduğunda cinsel ilişkiden uzak durmaları ve kabuklanmış yaradan virüs bulaşabileceğinden sadece lezyonlar yeniden tamamen epitelize olduktan sonra cinsel ilişkiye girebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidirler. Kondom yararlı olabilir ve şüphesiz hiçbir şey yapmamaktan daha iyidir

ancak tamamen koruyucu olmayabilir. Aktif genital HSV enfeksiyonu olan veya asemptomatik olarak vajinal yoldan virüs yayan bir hamile kadın, normal yolla doğum yaparsa yenidoğana HSV bulaştırabilir. Sezaryen doğumla bu bulaş önlenebilir.

HSV için şu an aşı bulunmamaktadır. Ancak virüsün bulaşmasını önlemek için veya enfekte kişileri tedavi etmek için öldürülmüş, subunit, vaksinya hibridi ve DNA aşıları geliştirilmektedir. Birkaç subunit aşıda glikoprotein D kullanılmıştır.

Varisella-Zoster Virüs

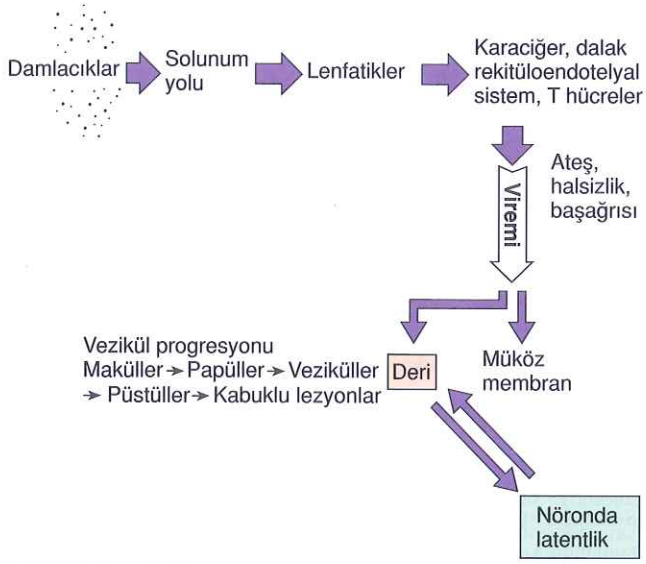
VZV, primer olarak **suçiçeği (varisella)** ve yinelediğinde herpes **zoster veya zona** oluşturur. Bir alfaherpesvirüs olarak VZV pek çok özellikleri açısından HSV ile benzeşir, bunlar arasında: (1) nöronlarda latent enfeksiyon ve rekürren hastalık oluşturabilme yeteneği, (2) ciddi hastalığı önleme ve kontrol etmede hücre-aracılı bağışıklığın önemi, (3) karakteristik veziküler lezyonlar bulunur. HSV gibi, VZV de bir **timidin kinaz** kodlar ve **antiviral ilaçlara** duyarlıdır. HSV'den farklı olarak, VZV esas olarak **solunum yoluyla** yayılır. Virüsün solunum sistemindeki lokal replikasyonundan sonra gelişen viremi tüm vücutta deri lezyonlarının oluşumuna neden olur.

Yapı ve Replikasyon

VZV insan herpesvirüsleri içinde en küçük genoma sahiptir. VZV HSV ile benzer ancak HSV'den daha yavaş ve daha az hücre tipinde replike olur. İn vitro olarak insan diploit fibroblast hücreleri, in vivo olarak aktif T hücreleri, epitel hücreleri ve epidermal hücreler produktif VZV replikasyonunu desteklerler. HSV gibi VZV de nöronlarda latent enfeksiyon oluşturur fakat HSV'den farklı olarak hücrelerde viral RNA'lar ve özgül viral proteinler saptanabilir.

Kutu 53-6. Varisella-zoster Virüs (VZV) Hastalık Mekanizmaları

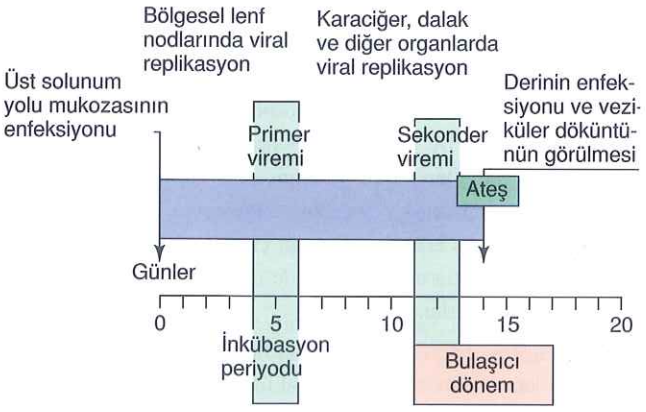
İlk replikasyon solunum yolunda olur.
VZV epitel hücrelerini, fibroblastları, T hücreleri ve nöronları enfekte eder.
VZV sinsitya oluşturabilir ve hücreden hücreye direkt yayılabilir.
Virüs viremi ile deriye yayılır ve ardışık şekillerde lezyonlara neden olur.
VZV antikordan kaçabilir ve enfeksiyonun kontrolü için hücresel bağışık yanıt zorunludur. İmmün baskılanmış bireylerde yaygın, hayatı tehdit eden hastalık görülebilir.
Virüs nöronlarda, genellikle dorsal kök ve kranial sinir gangliyonlarında latent enfeksiyon oluşturur.
Herpes zoster rekürren bir hastalıktır; tüm dermatom boyunca virüs replikasyonu ile meydana gelir.
Herpes zoster hücresel bağışıklığın baskılanması ve diğer viral aktivasyon mekanizmalarından doğar.



Şekil 53–8. Varisella-zoster virüsün (VZV) vücutta yayılma mekanizması. VZV ilk olarak solunum yolunu enfekte eder ve retiküloendotelyal sisteme ve T hücrelere ve daha sonra hücre ilişkili viremi ile deriye yayılır.

Patogenez ve İmmünite

VZV genel olarak inhalasyon yolu ile alınır ve primer enfeksiyon tonsillerde ve solunum sistemi mukozasında başlar. Virüs daha sonra kan yolu ve lenfatik sistem ile retiküloendotelyal sistem hücrelerine ilerler (Kutu 53-6; Şekiller 53-8 ve 53-9). İkincil bir viremi 11 ile 13 gün sonra oluşur ve virüs tüm vücuda ve deriye yayılır. Virüs T hücrelerini enfekte eder ve bu hücreler virüsü deri epitel hücrelerine aktarır. Virüs interferon alfa inhibisyonuyla baş edebilir ve deride veziküller oluşur. Virüs hücre ile ilişki içinde olup, enfeksiyöz virüsü ortama salabilen akciğerlerdeki epitel hücreleri ve deri lezyonlarındaki keratinositler hariç, hücre-hücre etkileşimi ile yayılır. Virüsün akciğerde replikasyonu ana bulaş



Şekil 53–9. Suçiçeğinin (chickenpox) seyir dönemleri. Küçük çocuklarda seyir, bu şekilde gösterildiği gibi, genellikle erişkinlerdekinden daha kısa ve daha hafiftir.

kaynağıdır. Virüs zaman içinde ardışık şekillerde olmak üzere dermal vezikülopüstüler döküntü oluşturur. Döküntü ile birlikte ateş ve sistemik semptomlar görülür.

Virüs primer enfeksiyondan sonra dorsal kök veya kranial sinir gangliyonunda latent hale gelir. Yaşlılarda veya hücresel bağışıklığı baskılanmış bireylerde reaktive olabilir. Reaktivasyonda virüs replike olur ve deriyi enfekte etmek için tüm nöral yol boyunca salınarak, dermatom boyunca **herpes zoster** veya **zona** adı verilen veziküler döküntü oluşturur.

İnterferon alfa ve interferon-kaynaklı savunmalar, virüsün dokuda yayılımını sınırlar fakat VZV'nin viremik yayılımının sınırlanmasında **antikor** önemlidir. Enfeksiyonun ilk 4 gününde varicella-zoster immünglobulini (VZIG) ile yapılan pasif immünizasyon koruyucudur. Hücresel bağışıklık hastalığın iyileşmesinde gereklidir. Virüs hücresel bağışıklığın olmadığı durumlarda (örn. lösemili çocuklarda) daha yaygın ve daha ağır hastalık oluşturur ve immünsüpresyonda yeniden görülür. Hücresel bağışık yanıt korunmada önemli olmasına rağmen semptomların oluşumuna katkıda bulunur. Erişkinlerde aşırı yanıt çocuklarda görülenden daha yoğun hücre hasarı ve primer enfeksiyonda (özellikle akciğerde) daha ağır tablo oluşumundan sorumludur. Yaşam boyunca giderek bağışık yanıtın zayıflaması VZV ve herpes zoster rekürrensinde ana etkendir.

Epidemiyoloji

VZV duyarlı aile bireylerinde %90'ın üzerinde enfeksiyon oranı ile ileri derecede bulaşıcıdır (Kutu 53-7). Hastalık temel olarak solunum yolu ile bulaşır ancak derideki veziküllerle temas ile de bulaşabilir. Hastalar semptomlar sırasında ve oluşmadan önce bulaştırıcıdırlar. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin %90'ından fazlası VZV antikoruna sahiptir. Herpes zoster, hastanın latent virüsünün reaktivasyonu ile oluşur. VZV ile enfekte popülasyonun yaklaşık olarak %10 ila 20'sinde hastalık gelişir ve insidans yaşla birlikte artar. Herpes zoster lezyonları canlı virüs içerir böylelikle bağışık olmayan bireyde (çocuk) varisella enfeksiyonu için kaynak olabilir.

Kutu 53-7. Varisella-Zoster Virüs Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Virüs yaşam boyu enfeksiyona neden olur.
Rekürren hastalık bulaş kaynağıdır.

Bulaşma

Virüs esas olarak respiratuvar damlacık yoluyla ayrıca direkt temasla da bulaşır.

Kimler Risk Altındadır?

Çocuklarda (5-9 yaşları) hafif klasik hastalık görülür.
Ergenler ve yetişkinler olası pnömoninin de olduğu ciddi hastalık riski altındadırlar.
İmmün baskılanmış bireyler ve yenidoğanlar hayatı tehdit eden pnömoni, ensefalit ve progressif yaygın suçiçeği açısından risk altındadırlar.
Yaşlılar ve immün baskılanmış bireyler rekürren hastalık (herpes zoster [zona]) açısından risk taşırlar.

Coğrafya/Mevsim

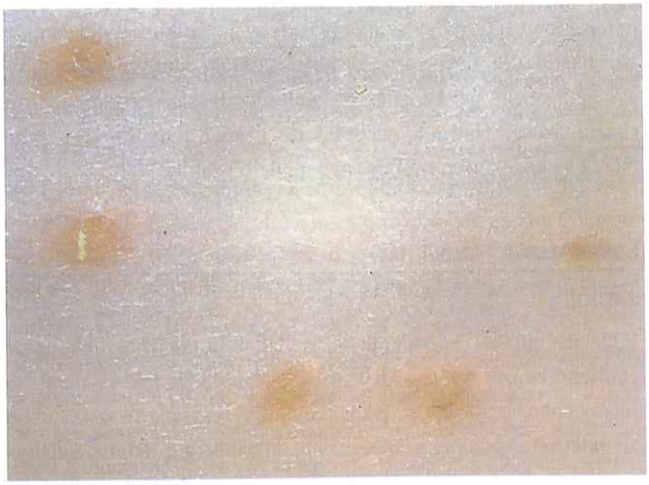
Virüs tüm dünyada bulunur.
Mevsimsel görülme özelliği yoktur.

Kontrol Şekilleri

Antiviral ilaçlar bulunmaktadır.
Bağışıklık yaşlı popülasyonda azalabilir.
İmmün baskılanmış bireyler ve virüsle karşılaşmış sağlık personeli, ayrıca doğumdan sonraki 5 gün içinde semptom görülen annelerin bebekleri için Varisella-zoster immünoglobulini bulunmaktadır.
Çocuklar için canlı aşı (Oka suşu) bulunmaktadır.

Klinik Sendromlar

Varisella (su çiçeği) beş **klasik çocukluk çağı döküntülerinden** biridir (rubella, rozeola, beşinci hastalık ve kızamıkla beraber). Hastalık VZV ile primer enfeksiyon sonucu oluşur, genellikle çocukluk çağının hafif bir hastalığıdır ve asemptomatik enfeksiyon da görülebilmesine karşın normalde semptomatiktir (bkz. Şekil 53-9). Varisella yaklaşık 14 günlük bir inkübasyon döneminin ardından görülen ateş ve makülopapüler döküntü ile karakterizedir (Şekil 53-10). Saatler içinde her makülopapüler lezyon eritematöz zeminde yaklaşık olarak 2-4 mm çapında ince duvarlı bir vezikül ("gül yaprağında çiğ damlası") oluşturur. Bu vezikül varisellanın ayırıcı özelliğidir. Oniki saat içinde vezikül püstüler hale gelir ve kurumaya başlar ve kabuklu lezyonlar oluşur. Lezyonların ardışık şekilleri 3 ile 5 günde görülür ve herhangi bir zamanda bütün safhadaki deri lezyonları görülebilir.



Şekil 53–10. Karakteristik suçiçeği döküntüsünün tüm evreleri. *(Hart CA, Broadhead RL: A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases. London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Şekil 53–11. Bir torasik dermatomda herpes zoster ("zona").

Döküntü tüm vücuda yayılır fakat gövdede ekstremitelerdekinden daha ağırdır. Saçlı deride olması diğer döküntülerden ayırıcı özelliğidir. Lezyonlar kaşınır ve bakteriyel süperenfeksiyon ve skara yol açan sıyrıklara neden olur. Müköz membrandaki lezyonlar tipik olarak ağız, konjunktiva ve vajinada görülür.

Primer enfeksiyon genellikle yetişkinlerde çocuklardakinden daha ağırdır. **İnterstisyel pnömoni** yetişkin hastaların %20 ile %30'unda görülebilir ve fatal olabilir. Pnömoni bu primer enfeksiyon alanındaki enflamatuvar reaksiyondan kaynaklanır.

Önceden belirtildiği gibi **herpes zoster** (zoster, kemer veya korse anlamına gelmektedir) hastanın hayatta önceden edindiği latent varisella enfeksiyonunun rekürrensidir. Sinir tarafından innerve edilen bölgedeki şiddetli ağrı su çiçeği benzeri lezyonlardan öncedir. Döküntü genellikle bir dermatomla sınırlıdır ve varisellaya benzer (Şekil 53-11). Herpes zoster gelişen 65 yaş üzerindeki hastaların %30 kadarında aylarca veya yıllarca sürebilen **postherpetik nöralji** adı verilen bir kronik ağrı sendromu görülür.

İmmün baskılanmış bireyler veya yenidoğanda VZV enfeksiyonu ağır, progressif ve olası fatal hastalıkla sonuçlanabilir. Bu hastalarda hücre-aracılı bağışıklıktaki defektler, virüsün akciğer, beyin ve karaciğere fatal olabilecek şekilde yayılma riskini artırır. Hastalık varisella ile primer karşılaşmaya yanıt olarak veya rekürren hastalık nedeniyle oluşabilir.

Laboratuvar Tanısı

Sitoloji

VZV ile enfekte hücrelerde CPE, HSV ile enfekte hücrelerde görülene benzer ve Cowdry tip A intranükleer inklüzyonlar ve sinsitya oluşumunu içerir. Bu hücreler deri lezyonlarında, solunum örneklerinde veya organ biyopsi örneklerinde görülebilir. Sinsitya vezikül tabanı kazıntılarının Tzanck yaymalarında da görülebilir. Membran antijenine karşı direk floresan antikor (FAMA) testi deri lezyon kazıntıları veya biyopsi örneklerini incelemede de kullanılabilir. Antijen saptanması ve PCR, VZV enfeksiyonunun tanısında duyarlıdırlar.

Virüs İzolasyonu

VZV izolasyonu rutin olarak yapılmamaktadır çünkü virüs laboratuvara taşınması sırasında dayanıksızdır ve in vitro olarak zayıf replike olur. Kabuklanmış (başlangıçtan 5 ya da daha fazla gün sonra) deri lezyonlarından elde edilen materyalin kültürü genellikle negatiftir. İnsan diploit fibroblast hücreleri VZV replikasyonunu destekleyebilir ve HSV ile enfekte hücrelerdekine benzer CPE gösterebilir fakat daha uzun inkübasyon periyoduna ihtiyaç duyar.

Seroloji

VZV'ye karşı antikorları saptayan serolojik testler kişilerin VZV'ye bağışıklığını taramada kullanılır. Ancak normalde antikor düzeyleri düşüktür, bu yüzden antikor saptanmasında immunfloresan veya enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) gibi duyarlı testler kullanılmalıdır. Herpes zoster enfeksiyonu olan kişilerde antikor düzeyinde anlamlı artış saptanabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi yetişkinler, immün baskılanmış VZV ile enfekte bireyler ve zonalı kişiler için uygun olabilir ancak varisella ile enfekte çocuklarda genellikle tedavi gerekli değildir. **ACV, famsiklovir** ve **valasiklovir** VZV enfeksiyonunun tedavisinde onaylanmışlardır. VZV DNA polimerazı ACV ile tedaviye HSV enziminden daha az duyarlıdır, bu nedenle daha yüksek dozda ACV'ye veya famsiklovir ve valasiklovirin gelişmiş farmakodinamiklerine ihtiyaç duyar (bkz. Kutu 53-5). Yeterli bir tedavi yoktur, fakat analjezikler ve diğer ağrı kesiciler, topikal anestezikler veya kapsaisin kremi zosteri takip eden postherpetik nöraljide rahatlama sağlayabilirler.

Diğer solunum sistemi virüslerinde olduğu gibi, VZV'nin bulaşını sınırlamak zordur. Çocuklardaki VZV enfeksiyonu genellikle hafif olduğundan ve yaşam boyu bağışıklık sağladığından, çocukların erken dönemde VZV ile karşılaşması teşvik edilir. Bununla birlikte yüksek riskli kişilerin (örn. immün baskılanmış çocuklar) VZV ile karşılaşmadan korunması gerekmektedir.

Ciddi hastalık açısından duyarlı immün baskılanmış hastalar **varisella-zoster immünglobulini (VZIG)** verilerek bu tablodan korunabilir. VZIG seropozitif kişilerin plazma havuzundan elde edilir. VZIG profilaksisi hastalığa neden olan viremik yayılımı önleyebilir fakat aktif varisella veya herpes zoster hastalığı olan hastalarda tedavide etkisizdir.

VZV (Oka suşu) için **canlı atenüe bir aşı** ABD ve diğer yerlerde onaylanmıştır ve 2 yaşından sonra kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ile aynı şemada uygulanmaktadır. Aşı, koruyucu

antikor ve hücre-aracılı bağışık yanıt oluşumunu indükler. Aşı, kişi virüsle karşılaşmış olsa bile profilaktik tedavide etkindir. En önemlisi immün baskılanmış çocuklarda korunmayı sağlar. Yetişkinler için aşının daha kuvvetli formu bulunmaktadır, bu form zona oluşumunu sınırlamak için antiviral yanıtı artırır.

Epstein-Barr Virüs

EBV en yüksek düzeyde B-lenfosit paraziti haline dönüşmüştür ve neden olduğu hastalıklar bu ilişkiyi yansıtmaktadır. EBV, B-hücreli neoplazi olan Afrika Burkitt lenfomasından (AfBL) alınan biyopsi örneklerinde, karakteristik herpes viryonlarının elektron mikroskobide görülmesi ile keşfedilmiştir. Enfeksiyöz mononükleoz ile olan ilişkisi, tesadüfen, enfeksiyöz mononükleozdan iyileşen bir laboratuvar teknisyeninden alınan serum örneğinin AfBL hücrelerini tanıyan antikor içerdiğinde gösterilmiştir. Bu bulgu, daha sonra, üniversite öğrencilerinde yapılan geniş kapsamlı serolojik çalışma ile doğrulanmıştır.

EBV heterofil antikor pozitif enfeksiyöz mononükleoza neden olmaktadır ve **AfBL (endemik Burkitt lenfoması), Hodgkin hastalığı ve nazofaringeal karsinoma** nedenidir. EBV aynı zamanda doğumsal ya da kazanılmış immün yetmezliklerde görülen B hücre lenfomaları ile ilişkilidir. EBV, hücre kültürlerinde B hücrelerinin büyümesini stimüle eder ve ölümsüzleştirir.

Yapı ve Replikasyon

EBV, çok kısıtlı konak çeşitliliği ve reseptörlerinin kısıtlı hücresel ekspresyonu ile belirlenen **doku tropizmi** ile Gammaherpesvirinae alt ailesinin bir üyesidir. EBV için primer reseptör, aynı zamanda kompleman sisteminin C3d komponentinin (CR2 ya da CD21 olarak da bilinir) de reseptörüdür. Bu reseptör, insan B hücrelerinde, Yenidünya maymunlarında ve orofarinks ve nazofarinksin bazı epitelyal hücrelerinde eksprese olur.

EBV enfeksiyonu takip eden üç olası sonuç vardır:

1. EBV B hücrelerinde ya da EBV replikasyonuna izin veren epitelyal hücrelerde replike olabilir.
2. EBV, yetkin T hücrelerinin varlığında, B hücrelerinin latent enfeksiyonuna neden olabilir.
3. EBV B hücrelerini uyarabilir ve ölümsüzleştirebilir.

EBV farklı tip enfeksiyonlarda farklı grupları eksprese olan 70'den fazla proteini kodlar.

Permisif epitelyal hücreler ve B hücreler, virüsün en erken genlerini ve litik döngüyü aktive eden, ZEBRA (Z gen bölgesi tarafından kodlanan peptit) transkripsiyonel aktivatör proteinin transkripsiyon ve translasyonuna izin verir. DNA polimeraz sentezi ve DNA'nın replikasyonundan sonra yapısal ve diğer geç proteinler sentezlenir. Bunlar, viral tutunma proteini olan gp350/220'yi (350.000 ve 220.000 Da'lık ilişkili proteinler) ve diğer glikoproteinleri içerir. Bu glikoproteinler CD21 ve MHC II moleküllerine, B hücre ve epitelyal hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanırlar ve aynı zamanda zarf ve hücre membranlarının füzyonunu kolaylaştırırlar.

Produktif bir enfeksiyon sırasında üretilen viral proteinler serolojik olarak tanımlanmışlardır ve **erken antijen (EA), viral kapsid antijeni (VCA)** ve **membran antijen (MA)** glikoproteinleri olarak gruplandırılırlar (Tablo 53-3).

B hücrelerinin permisif olmayan enfeksiyonları sırasında, hücreler, sadece hücre bölünmesi sırasında replike olan, az sayıda çembersel, plazmid benzeri EBV genomları içerirler. B hücresinin durumu ile ilişkili olarak, seçilmiş viral genler eksprese olurlar. Bu genler **Epstein-Barr nükleer antijenleri (EBNA'lar)** 1, 2, 3A, 3B ve 3C'yi; latent proteinleri **(LP'ler); latent membran proteinleri (LMP'ler) 1 ve 2'yi** ve Epstein-Barr tarafından kodlanmış iki küçük RNA (EBER) molekülünü, EBER-1 ve EBER-2'yi içerirler. EBNA'lar ve LP'ler enfeksiyonunun gelişmesi ve sürmesi için (EBNA-1), hücrelerin ölümsüzleştirilmesi için (EBNA-2) ve diğer amaçlar için gerekli DNA-bağlayıcı proteinlerdir. LMP'ler onkogen-benzeri aktiviteye sahip membran proteinleridir. Bu proteinler B hücresinin üremesini uyarır ve onu ölümsüzleştirir. EBV sadece EBNA-1 ve LMP-2'nin eksprese edildiği bellek B hücrelerinde latent enfeksiyon oluşturur. Böylece genom bu hücrelerde kalır fakat enfekte hücrenin immün tanınması açısından minimal potansiyele sahiptirler.

Patogenez ve İmmünite

EBV insan B hücrelerine adapte olmuştur ve bireyde yaşam boyu süren enfeksiyon oluşturmak ve yayılımını sürdürmek için B-hücre gelişiminin farklı evrelerini kullanır. EBV'nin hastalıkları ya aşırı immün yanıt (enfeksiyöz mononükleoz) veya immün kontrolün yitirilmesi (lenfoma ve tüylü lökoplaki) sonucu oluşur.

B hücrelerinin ve tonsillerde olduğu gibi orofarinks epitel hücrelerinin produktif enfeksiyonu diğer konaklara bulaştırmak üzere virüsün tükürükle atılımını kolaylaştırır ve virüsü lenfatik doku ve kandaki diğer B-hücrelerine yaymak için viremi oluşturur.

EBV proteinleri B-hücre büyümesini aktive eder ve ayrıca apopitozu (programlanmış hücre ölümü) engeller. T hücreleri genellikle B-hücre çoğalmasını kontrol eder. T hücrelerinin yokluğunda (örn. doku kültüründe), EBV B hücrelerini ölümsüzleştirebilir ve B-lenfoblastoid hücre hatlarının gelişimini kolaylaştırır. In vivo olarak, B-hücre aktivasyonu ve proliferasyonu görülür ve Paul-Bunnell antijenine karşı **heterofil antikor** olarak bilinen IgM antikor oluşumu ile gösterilir (bkz. seroloji tartışması). Diğer kofaktörlerin etkisi ile beraber devam eden B-hücre proliferasyonu lenfoma oluşumu ile sonuçlanabilir.

Produktif enfeksiyon sırasında, antikor ilk olarak viryonun komponentlerine, VCA ve MA'ya ve daha sonra EA'ya karşı

Tablo 53-3. Epstein-Barr Virüs (EBV) Enfeksiyonunun Belirteçleri

İsim	Kısaltma	Karakteristik Özellik	Biyolojik İlişki	Klinik İlişki
EBV nükleer antijenleri	EBNA	Nükleer	EBNA'lar yapısal olmayan antijenlerdir ve görünen ilk antijenlerdir; EBNA'lar tüm enfekte ve transforme hücrelerde görülür ve hücre DNA'sına bağlanır	Anti-EBNA oluşur Enfeksiyonda geç dönemde
Erken antijen	EA-R	Sadece sitoplazmik	EA-R, EA-D'den önce görülür; görülmesi enfekte hücrenin litik döngüye girdiğini gösteren ilk işarettir	Anti-EA-R Burkitt lenfomada görülür
	EA-D	Sitoplazma ve nükleusta yaygın	—	Anti-EA-D enfeksiyöz mononükleozda görülür
Viral kapsid antijeni	VCA	Sitoplazmik	VCA geç bir antijendir; virüs üreten hücrelerde görülür	Anti-VCA IgM geçicidir; anti-VCA IgG kalıcıdır
Membran antijeni	MA	Hücre yüzeyi	MA'lar zarf glikoproteinleridir	VCA ile aynı
Heterofil antikor		Koyun, at veya sığır eritrositlerinde Paul-Bunnell antijeninin bulunması	EBV'nin indüklediği B-hücre proliferasyonu heterofil antikor oluşumunu arttırır	Erken semptom hastaların %50'sinden fazlasında görülür

EA, erken antijen; EBNA, Epstein-Barr nükleer antijeni; MA, membran antijeni; VCA, viral kapsid antijeni

oluşur. Enfeksiyonun iyileşmesinden sonra (produktif olarak enfekte hücrelerin lizisi) nükleer antijenlere karşı antikor (EBNA'lar) oluşur. T hücreleri, EBV ile enfekte B hücrelerin çoğalmasının sınırlanması ve hastalığın kontrolü için gereklidir (Şekil 53-13). EBV produktif enfeksiyon sırasında koruyucu TH1 CD4 T-hücre yanıtlarını inhibe eden ve B-hücre büyümesini uyaran bir interlökin-10 analoğu (BCRF-1) üreterek TH1 CD4 T-hücre yanıtlarının koruyucu etkisinin bir kısmını önler.

Enfeksiyöz mononükleoz *EBV ile enfekte B hücreleri ile koruyucu T hücreleri arasındaki bir iç savaş sonrası oluşur.* T hücreleri enfekte B hücreleri ile çevrelenir ve hem MHC I hem de MHC II moleküllerince sunulan antijenik viral peptitlerle aktive olurlar. Klasik **lenfositoz** (mononükleer hücrelerde artış), lenfoid organların (lenf nodları, dalak ve karaciğer) şişmesi ve enfeksiyöz mononükleozla ilişkili halsizlik esas olarak T hücrelerin aktivasyonu ve çoğalmasından kaynaklanır. T hücreleri **atipik lenfositler** (**Downey hücreleri** olarak da bilinirler) olarak görülürler (Şekil 53-14). Enfeksiyonun ikinci haftasında periferik kanda sayıları artar, bu sırada yapılan sayımda tüm beyaz kan hücrelerinin %10 ila 80'ini oluşturur (mononükleoz). Çocuklarda EBV enfeksiyonuna daha az immün yanıt ve dolayısıyla daha hafif hastalık görülür.

Virüs kişinin hayatı boyunca kanda mililitre başına en az bir bellek B hücresinde kalıcı olur. Bellek B hücresi aktive olduğunda (özellikle tonsillerde veya orofarinkste) EBV reaktive olabilir ve tükürük ile atılabilir.

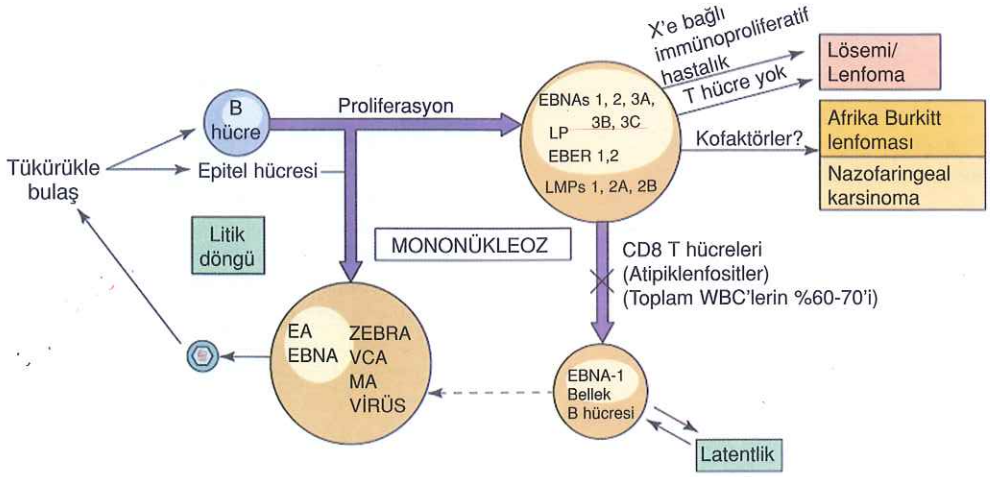
Kutu 53-8. Epstein-Barr Virüs Hastalık Mekanizmaları

Tükürükteki virüs ağız epitelinde enfeksiyonu başlatır ve lenfatik dokudaki B hücrelere yayılır.
Epitel hücreleri ve B hücrelerinde produktif enfeksiyon olur.
Virüs B hücrelerin büyümesini artırır (ölümsüzleştirir).
T hücreler B-hücrelerin büyümesini sınırlar ve öldürür. T hücreleri enfeksiyonun kontrolünde gereklidir. Antikor rolü sınırlıdır.
EBV bellek B-hücrelerinde latent enfeksiyon oluşturur ve B hücre aktive olduğunda reaktivasyon oluşur.
T hücre yanıtı (lenfositoz) enfeksiyöz mononükleoz semptomlarına katkıda bulunur.
İmmün baskılanmış bireylerde ve sıtma bulunan bölgelerde yaşayan Afrika'lı çocuklarda (Afrika Burkitt lenfoması) lenfoma ile ve Çin'de nazofaringeal karsinoma ile ilişkilidir.

Epidemiyoloji

EBV tükürük ile bulaşır (Kutu 53-9). EBV ile enfekte kişilerin %90'ından fazlasında tümüyle asemptomatik olsa bile virüs yaşam boyunca aralıklı olarak atılır. Çocuklar virüsü erken yaşta kontamine bardakları paylaşma ile kazanırlar. **Çocuklarda hastalık genellikle subkliniktir**. Adolesan ve genç erişkinlerde tükürük yoluyla bulaşı çoğunlukla öpüşme ile olur, bu sebeple EBV mononükleozuna "öpücük hastalığı" da denir. Bu kişilerde hastalık fark edilmeden geçebilir veya farklı şiddetlerde görülebilir. ABD'de popülasyonun en az %70'i 30 yaşına gelene kadar enfekte olmuştur.

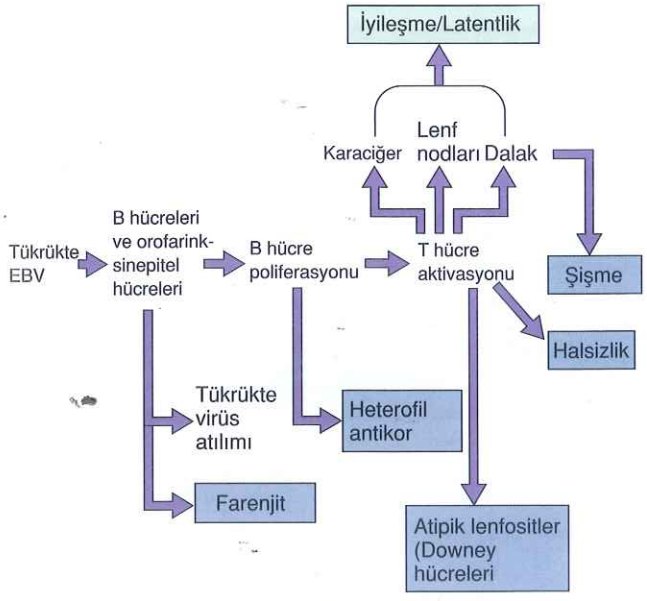
Bazı EBV ilişkili neoplazilerin coğrafik dağılımı kofaktörlerle olası bir ilişkiyi gösterir. Sıtma'nın immün baskılayıcı potansiyelinin kronik veya latent EBV enfeksiyonunun AfBL'e



Şekil 53–12. Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonunun progresyonu. Enfeksiyon, virüs oluşumu temel alınarak ve farklı viral protein ve antijenlerin ekspresyonuna göre ayırt edilebilen litik, latent ve ölümsüz enfeksiyon tabloları ile sonuçlanabilir. T hücreleri EBV ile enfekte hücrelerin çoğalmasını sınırlandırır ve latent enfeksiyonu sürdürür. EA, erken antijen; EBER, Epstein-Barr tarafından kodlanan RNA; EBNA, Epstein-Barr nükleer antijeni; LMP, latent membran proteini; LP, latent protein; MA, membran antijeni; VCA, viral kapsid antijeni; ZEBRA, Z gen bölgesi tarafından kodlanan peptit.

progresyonunda kofaktör olduğu tahmin edilmektedir. Çin'in belli bölgelerinde yaşayan insanlarda nazofaringeal karsinomanın görülmesi genetik predispozisyonun veya yiyeceklerde veya çevrede kofaktörlerin varlığını düşündürmektedir. Daha başka bilinmeyen mekanizmalar Hodgkin hastalığı vakalarının %30 ila 50'sinde EBV'nin rolünü kolaylaştırabilir.

Transplant hastaları, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve genetik olarak immün baskılanmış insanlar EBV'nin neden olduğu lenfoproliferatif bozukluklar açısından yüksek risk altındadırlar. Bu bozukluklar poliklonal ve monoklonal B-hücre lenfomaları olarak görülebilir. Bu kişiler **tüylü lökoplaki** formunda produktif EBV enfeksiyonu açısından da yüksek risk altındadırlar.

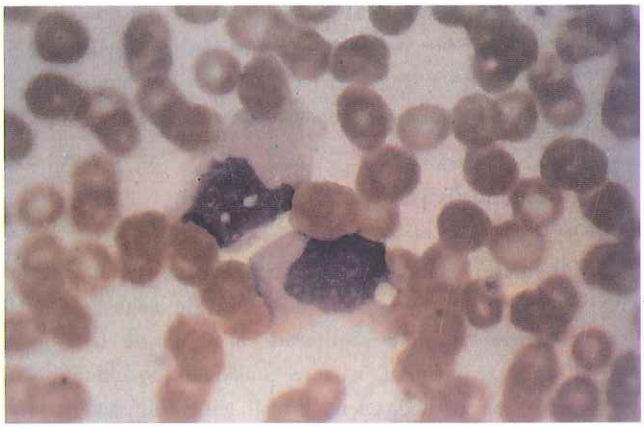


Şekil 53–13. Epstein-Barr virüsün (EBV) patogenezi. EBV kişiler arasında yakın temasla, tükürük yoluyla bulaşır ve B hücrelerini enfekte eder. EBV enfeksiyonunun iyileşmesi ve enfeksiyöz mononükleozun çoğu semptomları, enfeksiyona yanıt olarak T hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşur.

Klinik Sendromlar (Klinik Olgu 53-2)

Heterofil Antikor-Pozitif Enfeksiyöz Mononükleoz

Enfeksiyöz mononükleozun klasik semptom triadı **lenfadenopati** (şiş bezler), **splenomegali** (büyük dalak) ve **eksüdatif farenjittir**. Bunlara yüksek ateş, halsizlik ve sıklıkla hepatosplenomegali (büyük dalak ve karaciğer) eşlik eder. Özellikle ampisilin tedavisinden sonra (boğaz ağrısı için) döküntü görülebilir. Enfeksiyöz mononükleozlu kişilerin en sık şikayeti yorgunluktur (Şekil 53-15). Hastalık sağlıklı bireylerde nadiren ölümcüldür fakat nörolojik bozukluklar, laringeal obstrüksiyon veya dalak



Şekil 53–14. Enfeksiyöz mononükleozun karakteristik atipik T hücresi (Downey hücresi). Hücreler normal lenfositlerden daha bazofilik ve vakuollü sitoplazma içerirler ve nükleus oval, böbrek şekilli veya lobüllü olabilir. Hücre kenarı komşu kırmızı kan hücreleri ile girintileşmiştir.

Kutu 53-9. Epstein-Barr Virüs Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Virüs yaşam boyu enfeksiyona neden olur.
Rekürren hastalık bulaş kaynağıdır.
Virüs asemptomatik yayılıma neden olabilir.

Bulaşma

Bulaş yakın oral temasla (öpücük hastalığı) veya diş fırçası ve fincan gibi malzemelerin ortak kullanımı sonucu tükürük yoluyla olur.

Kimler Risk Altındadır?

Çocuklar asemptomatik olabilirler veya çok hafif semptomlar görülebilir.
Ergenler ve yetişkinler enfeksiyöz mononükleoz açısından risk altındadırlar.
İmmün baskılanmış bireyler hayatı tehdit eden neoplastik hastalık açısından en yüksek riski taşırlar.

Coğrafya/Mevsim

Enfeksiyöz mononükleoz tüm dünyada görülür.
Afrika'nın sıtma olan bölgesinde Afrika Burkitt lenfoması ile ilişkilidir.
Mevsimsel görülme özelliği yoktur.

Kontrol Şekilleri

Herhangi bir kontrol şekli yoktur.

rüptüründen kaynaklanan ciddi komplikasyonlar oluşabilir. Nörolojik komplikasyonlar meningoensefalit ve Guillain-Barré sendromunu içerir. CMV, HHV6, *Toksoplasma gondii* ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) da mononükleoz benzeri sendromlara neden olur. Diğer herpesvirüslerin neden olduğu enfeksiyonlar gibi, çocuktaki EBV enfeksiyonu adolesan veya yetişkindekine göre daha hafiftir. Aslında çocuklardaki enfeksiyon genellikle subkliniktir.

Kronik Hastalık

Bazı kişilerde EBV döngüsel rekürren hastalık oluşturabilir. Bu hastalarda kronik yorgunluk olur, ayrıca hafif düzeyde yüksek ateş, baş ağrısı ve boğaz ağrısı da olabilir. Bu durum nedeni bilinmeyen kronik yorgunluk sendromundan farklıdır.

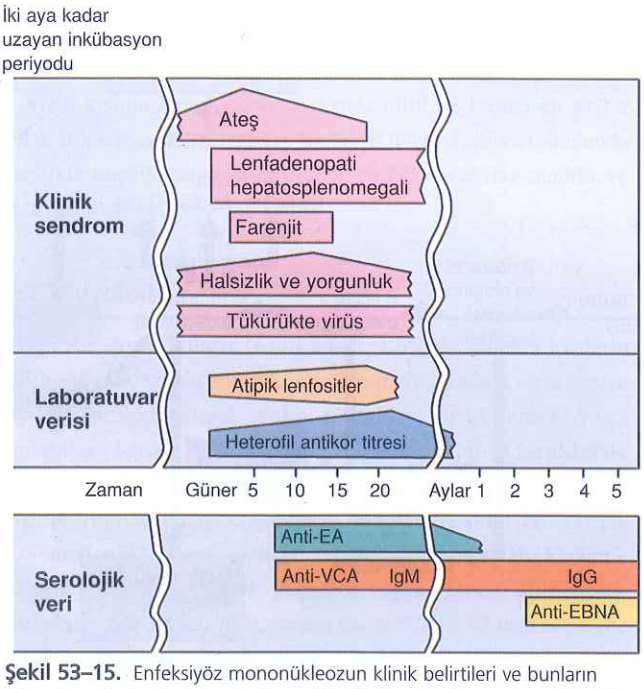
Epstein-Barr Virüs Tarafından İndüklenen Lenfoproliferatif Hastalıklar

EBV ile enfeksiyonda, T-hücre bağışıklığından yoksun bireyler enfeksiyöz mononükleoz yerine hayatı tehdit eden poliklonal lösemi benzeri B-hücre proliferatif hastalığı ve lenfomaya eğilimlidirler. Konjenital T-hücre fonksiyon bozukluğu olan erkeklerde de hayatı tehdit eden X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık görülme olasılığı artmaktadır. Böyle bir T-hücre geninde [SLAM (sinyalci lenfosit aktivasyon molekülü)-ilişkili protein] X'e bağlı genetik bir bozukluk, bir antijene veya EBV'ye karşı normal

Klinik Olgu 53–2. İmmün Baskılanmış Bireyde Epstein-Barr Virüs

Purtilo ve ark. (Ann Intern Med 101:180-186,1984) Duncan hastalığı olan bir erkek çocukta düşmüş IgA düzeyleri ile birlikte pamukçuk ve tekrarlayan otitis media epizotları bildirmişlerdir. Duncan ailesinin bu üyesinde B ve T hücreleri arasında iletişimi önleyen ve SH2D1A proteinindeki bir mutasyon sonucu gelişen, X'e bağlı resesif geçen, progressif kombine değişken immün yetmezlik hastalığı söz konusudur. Çocukta 11 yaşında EBV ile karşılaşmayı takiben EBV'ye karşı antikor gelişmemiştir fakat türe özgü serum IgM düzeyleri yükselmiş ve periferik kandan EBNA-pozitif ölümsüz B hücre hatları kolayca üretilmiştir. B hücre hatlarının oluşumu virüs tarafından indüklenen B hücre proliferasyonunun T hücre tarafından kontrolünün göstergesidir. Onsekiz yaşında, kırmızı küre aplazisi nedeniyle eritrosit süspansiyonu verilmiştir, 9 hafta sonra ateş, yaygın lenfadenopati, hassas karaciğer, şişmiş dalak, atipik lenfositlerin hakim olduğu lenfositoz ve pozitif monospot testi ile birlikte enfeksiyöz mononükleoz (IM) gelişmiştir. Altı ay içinde, hiç B hücresinin saptanmadığı agammaglobulinemi, *Haemophilus influenza* ve *Mycobacterium* tuberculosis pnömonisi gelişmiştir. Bir 5 ay daha sonra, B hücreleri tekrar saptanmıştır. Enfeksiyöz mononükleozun 18 yaşında başlamış olması yeni enfeksiyon veya önceki enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu olabilir. Bu vaka EBV'nin ve diğer virüslerin immün yanıt baskılandığında alışılmadık tablo oluşturduklarının göstergesidir.

immün yanıt sırasında görülen B-hücre büyümesinin T hücrelerince kontrol edilmesini önler. İmmünsüpresif tedavi gören transplant hastaları, **transplantasyon sonrası** virüsle temas sonrası veya latent virüsün reaktivasyonu ile enfeksiyöz mononükleoz



Şekil 53–15. Enfeksiyöz mononükleozun klinik belirtileri ve bunların laboratuvar bulguları. Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu asemptomatik olabilir veya mononükleoz semptomları oluşturabilir. İnkübasyon periyodu 2 ay kadar uzun sürebilir. EA, erken antijen; EBNA, Epstein-Barr nükleer antijeni; VCA, viral kapsid antijeni.

yerine **lenfoproliferatif** hastalık oluşması açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Benzer hastalıklar AIDS'li hastalarda da görülür.

Afrika Burkitt lenfoması (endemik lenfoma) Afrika'nın sıtma olan bölgelerinde yaşayan çocuklarda endemik olan çenenin ve yüzün az diferansiye olmuş monoklonal B-hücre lenfomasıdır. Tümörler EBV DNA dizileri içerir fakat sadece EBNA-1 viral antijeni eksprese ederler. Enfekte materyalin elektron mikroskobisinde nadiren viryonlar görülebilir. EBV DNA'ya ek olarak, tümör hücreleri immünglobulin gen düzenleyicisi gibi çok aktif bir düzenleyici olan C-myc onkogenine bitiştirilmiş kromozomal translokasyonlar içerir [t(8;14), t(8;22), t(8;2)]. Tümör hücreleri aynı zamanda göreceli olarak immün kontrol tarafından görülmezler. Sıtmanın EBV'nin AfBL'deki rolünü nasıl artırdığı bilinmemektedir. EBV dünyanın başka yerlerindeki insanlarda da görülen Burkitt lenfoma ile ancak daha az oranda ilişkilendirilmiştir. Pek çok **Hodgkin lenfoma** da EBV ile ilişkilendirilebilir.

Önceden belirtildiği gibi, **nazofaringeal karsinoma** Asya'da endemiktir, erişkinlerde görülür, tümör hücrelerinde EBV DNA içerir. Tümör hücrelerinin lenfositlerden oluştuğu Burkitt lenfomadan farklı olarak, nazofaringeal karsinoma hücreleri epitelyal kaynaklıdır.

Tüylü Lökoplaki

Dil ve ağızdaki lezyonlarla karakterize tüylü oral lökoplaki epitelyal hücrelerin produktif EBV enfeksiyonunun ender görülen bir şeklidir. AIDS'li hastalarda görülen fırsatçı bir durumdur.

Laboratuvar Tanısı

EBV'nin indüklediği enfeksiyöz mononükleozun tanısı **semptomlara** (Kutu 53-10), atipik lenfositlerin bulunmasına, **lenfositozun** varlığına (beyaz kan hücrelerinin, %30'u atipik olmak üzere %60-70'ini oluşturan lenfositler), **heterofil antikorlara** ve viral antijenlere karşı oluşan antikorlara dayalıdır. Virüs izolasyonu pratik değildir. Viral genomun PCR ve DNA prob analizi ile incelenmesi ve viral antijenlerin immunfloresan yöntemle tanımlanması enfeksiyonun kanıtlanmasında kullanılmaktadır.

Kutu 53-10. Epstein-Barr Virüs Tanısı

1. Semptomlar
   a. Hafif baş ağrısı, halsizlik, ateş
   b. Üçlü: lenfadenopati, splenomegali, eksüdatif farenjit
   c. Diğer: hepatit, ampisilinle indüklenmiş döküntü
2. Tam kan sayımı
   a. Hiperplazi
   b. Atipik lenfositler (Downey hücreleri) (T hücreleri)
3. Heterofil antikor (geçici)
4. EBV-antijene özgü antikor

Atipik lenfositler EVB enfeksiyonunun en erken tanımlanabilen bulgusudur. Bu hücreler semptomların başlaması ile birlikte görülürler ve hastalığın iyileşmesi ile yok olurlar.

Heterofil antikorlar B hücrelerinin EBV tarafından nonspesifik, mitojen-benzeri aktive edilmesinden ve geniş bir antikor repertuarının üretiminden kaynaklanır. Bu antikorlar koyun, at ve sığır eritrositlerinde olan fakat kobay faresi böbrek hücrelerinde olmayan Paul-Bunnell antijenini tanıyan, IgM yapıda heterofil antikorları içerir. Heterofil antikor yanıtı genellikle hastalığın ilk haftasının sonunda saptanabilir ve aylarca devam edebilir, yetişkinlerdeki EBV enfeksiyonu için mükemmel bir indikatördür fakat çocuk ve infantlarda güvenilir değildir. At hücre testi (monospot) ve ELISA heterofil antikorların saptanmasında hızlıdır ve yaygın kullanılır.

EBV mononükleozun tanısının doğrulanmasında viral antijenlere karşı oluşan antikorlar için serolojik testler heterofil antikor yönteminden daha güvenilirdirler (Tablo 53-4; bkz. Şekil 53-15). EBV enfeksiyonu aşağıdakilerden birinin bulunması ile

Tablo 53-4. Epstein-Barr Virüs (EBV) Enfeksiyonlarının Serolojik Profili

		Heterofil Antikorları		EBV-Spesifik Antikorlar		
	Hastanın Klinik Durumu	VCA-IgM	VCA-IgG	EA	EBNA	Yorum
Duyarlı	–	–	–	–	–	–
Akut primer enfeksiyon	+	+	+	±	–	–
Kronik primer enfeksiyon	–	–	+	+	–	–
Geçirilmiş enfeksiyon	–	–	+	–	+	–
Reaktive enfeksiyon	–	–	+	+	+	EA sınırlı veya diffüz
Burkitt lenfoma	–	–	+	+	+	EA sınırlı
Nazofarengeal karsinoma	–	–	+	+	+	EA diffüz

Balows A, et al (eds): Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practices. New York, Springer-Verlag, 1988'den uyarlanmıştır.
EA, erken antijen; EBNA, Epstein-Barr nükleer antijen; Ig, immunoglobulin; VCA, viral kapsid antijen.

gösterilebilir: (1) VCA'ya karşı IgM yapıda antikor, (2) VCA antikorunun varlığı ve EBNA antikorunun yokluğu veya (3) VCA ve erken antijenlere karşı antikorların yükselmesi. Serumda hem VCA hem de EBNA antikorlarının varlığı kişinin önceden enfeksiyon geçirdiğini gösterir. EBNA'ya karşı antikor üretimi enfekte hücrenin lizisine ihtiyaç duyar ve genellikle aktif hastalığın T hücreler tarafından kontrol edildiğini gösterir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

EBV hastalığı için etkili bir tedavi veya aşı bulunmamaktadır (bkz. Kutu 53-5). Virüsün doğada bol bulunması ve asemptomatik olarak yayılma potansiyeli enfeksiyonun kontrolünü zorlaştırır. Bununla beraber enfeksiyon yaşam boyu bağışıklık sağlar. Buna bağlı olarak, enfeksiyöz mononükleozu önlemenin en iyi yolu, hastalık çocuklarda daha iyi huylu seyrettiğinden, virüsle hayatın erken döneminde karşılaşmadır.

Sitomegalovirüs

CMV, tüm yenidoğanların %0,5 ile %2,5'inde ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğine başvuran kadınların yaklaşık %40'ında bulunan yaygın bir insan patojenidir. **Doğumsal defektlerin** en sık karşılaşılan viral nedenidir. Genellikle çocuklarda ve erişkinlerde ılımlı ya da asemptomatik hastalık oluşturmasına rağmen, CMV özellikle **immün baskılanmış hastalarda fırsatçı patojen** olarak önemlidir.

Yapı ve Replikasyon

CMV Betaherpesvirinae alt ailesinin bir üyesidir ve lenfotropik olarak kabul edilir. İnsan herpesvirüs genomlarının en büyüğüne sahiptir. Viryon partikülünün DNA ya da RNA içerdiğini söyleyen geleneksel virüs tanımlamasına zıt şekilde, CMV'nin enfeksiyonu kolaylaştırmak için hücre içine özgül mRNA'lar taşıdığını gösteren çalışmalar vardır. İnsana özgü CMV sadece insan hücrelerinde replike olur. Fibroblastlar, epitelyal hücreler, makrofajlar ve diğer hücreler CMV replikasyonu için permisiftirler. CMV, mononükleer lenfositlerde, kemik iliğinin stromal hücrelerinde ve diğer hücrelerde latent enfeksiyon oluşturur.

Patogenez ve İmmünite

CMV'nin patogenezi, birçok yönü ile diğer herpesvirüslerin patogenezi ile benzerdir (Kutu 53-11). CMV mükemmel bir parazittir ve yoğun litik enfeksiyonlar oluşturmaktansa kolayca persistan ve latent enfeksiyonlar oluşturur. CMV, yüksek düzeyde hücre ilişkilidir ve özellikle de lenfositler ve lökositlerle olmak üzere, enfekte hücreler içerisinde tüm vücuda yayılır. Virüs, immün baskılanma ile (örn. kortikosteroidler, HIV ile enfeksiyon) ve muhtemelen allojenik uyarımla (örn. transfüze ya da transplante hücrelere konak yanıtı) reaktive olur.

Kutu 53-11. Sitomegalovirüs Hastalık Mekanizmaları

CMV kan, doku ve çoğu vücut sekresyonu ile bulaşır.
Epitel hücreleri ve diğer hücrelerde prodüktif enfeksiyona neden olur.
CMV T hücrelerinde, makrofajlarda ve diğer hücrelerde latent enfeksiyon oluşturur.
Hücresel bağışıklık iyileşme için gereklidir ve semptomlara katkıda bulunur; antikorun rolü sınırlıdır.
Hücresel bağışıklığın baskılanması rekürrens ve ciddi tabloya neden olur.
CMV genel olarak subklinik enfeksiyon oluşturur.

Hücresel immün yanıt, CMV enfeksiyonunun gerilemesinde ve kontrolünde temeldir. Bununla birlikte, immün yanıttan kaçınmak için CMV birçok yola sahiptir. CMV enfeksiyonu, lenfositlerin ve lökositlerin fonksiyonlarını değiştirir. Virüs, hücre yüzeyinde MHC I moleküllerinin ekspresyonunu ve antijen sunan hücrelerde (enfekte hücreleri de kapsayarak) sitokinle indüklenen MHC II moleküllerinin ekspresyonunu önleyerek, hem CD8 sitotoksik T hücrelere, hem de CD4 T hücrelere antijen sunumunu engeller. Bir viral protein, aynı zamanda, CMV ile enfekte hücrelere doğal katil hücrelerin saldırısını durdurur. EBV'de olduğu gibi, CMV de TH1 koruyucu immün yanıtlarını inhibe eden interlökin-10 analoğu kodlar.

Epidemiyoloji ve Klinik Sendromlar

Çoğu vakada, CMV semptomlara neden olmadan replike olur ve çoğalır (Tablo 53-5). CMV'nin böbrek ve salgı bezlerinde aktivasyon ve replikasyonu, virüsün idrar ve vücut sekresyonları ile atılımını sağlamaktadır. İdrardan, kandan, boğaz çalkantı suyundan, tükürükten, gözyaşından, anne sütünden, semenden, dışkıdan, amniyon sıvısından, vajinal ve servikal sekresyonlardan ve transplantasyon için alınan dokulardan CMV izole edilebilmektedir (Tablo 53-6 ve Kutu 53-12). Virüs, diğer bireylere kan transfüzyonu ve organ nakli yolu ile geçebilmektedir. Doğumsal, oral ve cinsel yol, kan transfüzyonu ve doku nakli CMV'nin temel bulaş yollarıdır. CMV hastalığı, immün yeterli bireylerde seyrek olarak semptomlara neden olan ancak immün süpresyonlu ve AIDS'li bir hasta ya da yeni doğan gibi immün yetersiz bireylerde ciddi hastalıklara neden olan fırsatçı bir hastalıktır (Şekil 53-16).

Tablo 53-5. Sitomegalovirüs Enfeksiyon Kaynakları

Yaş	Kaynak
Yenidoğan	Transplasental geçiş, intrauterin enfeksiyonlar, servikal sekresyonlar
Bebek veya çocuk	Vücut sıvıları: anne sütü, tükürük, ter, idrar
Yetişkin	Seksüel geçiş (semen), kan transfüzyonu, organ nakli

Tablo 53-6. Sitomegalovirüs Sendromları

Doku	Çocuklar/ Yetişkinler	İmmün Baskılanmış Hastalar
Baskın tablo	Asemptomatik	Disemine hastalık, ağır hastalık
Gözler	—	Koryoretinit
Akciğerler	—	Pnömoni, pnömonit
Gastrointestinal kanal	—	Özefajit, kolit
Sinir sistemi	Polinörit, myelit	Menenjit ve ensefalit, myelit
Lenfoid sistem	Mononükleoz sendromu, posttransfüzyon sendromu	Lökopeni, lenfositoz
Ana organlar	Kardit,* hepatit*	Hepatit
Yenidoğanlar	Sağırlık, intraserebral kalsifikasyon, mikrosefali, mental retardasyon	—

**Mononükleoz veya posttransfüzyon sendromu komplikasyonu.*

Kutu 53-12. Sitomegalovirüs Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Virüs yaşam boyu enfeksiyona neden olur
Rekürren hastalık bulaş kaynağıdır.
Virüs asemptomatik yayılıma neden olabilir

Bulaşma

Geçiş kan, organ transplantları ve tüm sekresyonlarla (idrar, tükrük, semen, servikal sekresyonlar, anne sütü ve gözyaşı) olur.
Virüs kan transfüzyonlarında, doku transplantlarında, in utero, doğumda oral ve cinsel yolla geçer

Coğrafya/Mevsim

Virüs tüm dünyada görülür.
Mevsimsel görülme özelliği yoktur

Kimler Risk Altındadır?

Bebekler
Hamilelikte serokonversiyon olan annelerin bebekleri konjenital defektler açısından yüksek risk altındadır
Cinsel açıdan aktif kişiler
Kan ve organ alıcıları
Yanıklı olanlar
İmmün baskılanmış bireyler: semptomatik ve rekürren hastalık

Kontrol Şekilleri

Edinsel immün yetmezlik sendromlu hastalar için antiviral ilaçlar bulunur.
Kan ve organ donörlerini sitomegalovirüs açısından tarama virüsün bulaşını azaltır

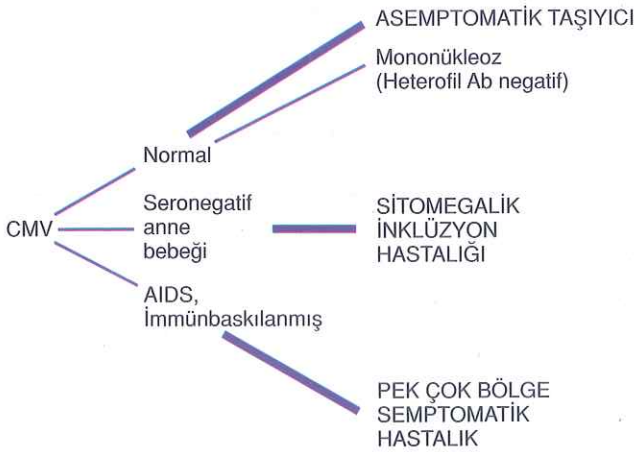
Konjenital Enfeksiyon

CMV konjenital hastalıkların en sık rastlanan viral nedenidir. ABD'de yenidoğanların önemli bir kısmı (%0,5 ila %2,5) doğumdan önce CMV ile enfekte olmuştur ve bebeklerin de büyük bir kısmı hayatlarının ilk aylarında enfekte olur. Etkilenen yenidoğanların yaklaşık olarak %10'unda (yılda 4000) klinik olarak hastalık oluşur. Hastalık belirtileri düşük doğum kilosu, trombositopeni, mikrosefali, intraserebral kalsifikasyon, sarılık, hepatosplenomegali ve döküntüdür (**sitomegalik inklüzyon hastalığı**). Tek veya çift taraflı işitme kaybı ve mental retardasyon konjenital CMV enfeksiyonunun sık görülen sonuçlarıdır. Gebeliği sırasında primer CMV enfeksiyonu geçiren annelerin bebekleri ciddi doğumsal defektler açısından çok yüksek risk altındadırlar.

Fetüs annenin kanındaki virüs ile (primer enfeksiyon), veya serviksten virüsün assendan yolla (rekürrens sonrası) kazanılması ile enfekte olur. Konjenital enfeksiyon semptomları daha az şiddetli olabilir veya seropozitif annenin immün yanıtı ile önlenebilir. Konjenital CMV enfeksiyonu en iyi olarak hayatın ilk haftasında infantın idrarından virüsün izole edilmesi ile kanıtlanır.

Perinatal Enfeksiyon

ABD'de gebelerin %20 kadarında doğum zamanında serviksde CMV bulunur ve virüs gebelik sırasında reaktive olmaya eğilimlidir. Enfekte serviks kanalından doğan yenidoğanların yaklaşık yarısı CMV enfeksiyonunu kazanır ve 3-4 haftalık olduklarında virüsü saçmaya başlarlar. Yenidoğanlara anne sütü veya kolostrumdan da CMV bulaşır. Perinatal enfeksiyon, zamanında doğan sağlıklı infantlarda klinik hastalık oluşturmaz.



Şekil 53–16. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun sonuçları. Bu sonuçlar ağırlıklı olarak hastanın immün durumuna bağlıdır.

Yenidoğana bir başka CMV bulaş yolu kan transfüzyonudur. Seropozitif vericilerden kan alan seronegatif bebeklerin %13,5'i erken postnatal dönemde CMV enfeksiyonu kazanırlar. CMV'yi transfüze edilen kandan alan prematüre bebeklerde pnömoni ve hepatitle sonuçlanabilen ve klinik olarak önemli enfeksiyon görülebilir.

Çocuklarda ve Erişkinlerde Enfeksiyon

ABD'de adolesanların sadece %10 ila %15'i CMV ile enfektedir fakat bu rakam 40 yaşla birlikte %50 ila %85'lere ulaşmaktadır. CMV düşük sosyoekonomik koşullarda kalabalıkta ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanlarda daha sık görülür. CMV **cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır**. Tüm vücut sekresyonları içinde en yüksek CMV titresi semende bulunmaktadır. Venereal hastalıklar kliniğine müracaat eden kadınların yaklaşık %40'ının virüsü yakın zamanda aldığı görülmüştür.

Genç erişkin çağdaki CMV enfeksiyonlarının çoğunun asemptomatik olmasına rağmen, hastalarda **heterofil negatif mononükleoz sendromu** görülebilir. CMV hastalığının semptomları EBV enfeksiyonununkine benzer fakat farenjit ve lenfadenopati daha hafiftir (bkz. Şekil 53-16). CMV enfekte hücrelerin varlığı T hücre gelişimini (atipik lenfositoz) EBV enfeksiyonundakine benzer şekilde artırmasına rağmen, heterofil antikor bulunmamaktadır. Bu antikorun yokluğu hedef hücredeki farklılıkları ve hedef hücredeki virüslerin etkisini yansıtmaktadır. CMV hastalığından, heterofil negatif mononükleozlu hastada veya hepatit bulguları olan ama hepatit A, B ve C testlerinin negatif olduğu bireylerde şüphelenilir.

Transfüzyon ve Transplantasyon Yoluyla Geçiş

CMV'nin kan yoluyla geçişi çoğunlukla asemptomatik enfeksiyonla sonuçlanır, eğer semptomlar varsa tipik olarak mononükleozun semptomlarına benzer. Ateş, splenomegali ve atipik lenfositoz genellikle transplantasyondan 3-5 hafta sonra başlar. Pnömoni ve hafif hepatit görülebilir. CMV ayrıca organ nakli (örn. böbrekler, kemik iliği) ile de bulaşabilir ve CMV enfeksiyonu çoğunlukla transplant alıcılarında yoğun immün baskılanma sürecinde reaktive olur.

İmmün Baskılanmış Konakta Enfeksiyon

CMV öncelikli olarak fırsatçı enfeksiyöz ajandır. İmmün baskılanmış bireylerde semptomatik primer veya rekürren hastalığa neden olur (bkz. Tablo 53-6).

Akciğerin CMV hastalığı (**pnömoni**) immün baskılanmış bireylerde sık görülür ve tedavi edilmezse fatal olabilir. İlaveten, ileri düzeyde immünitesi baskılanmış hastalarda (örn. AIDS'li hastaların %10-15 kadarı) sıklıkla **retinite** neden olur. CMV ile interstisyel pnömoni ve ensefalit de oluşur fakat diğer fırsatçı ajanlardan ayırt edilmesi zor olabilir. AIDS'li hastaların %10'unda

Tablo 53-7. Sitomegalovirüs Enfeksiyonunun Laboratuvar Testleri

Test	Finding
Sitoloji ve histoloji*	"Baykuş gözü" inklüzyon cisimciği
	Antijen gösterilmesi
	In situ DNA prob hibritizasyonu
	Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)
Hücre kültürü	İnsan diploid fibroblastlarında sitolitik etkiler
	Erken antijenlerin immünofloresan gösterilmesi (en yaygın)
	PCR
Seroloji	Primer enfeksiyon

**Analiz için alınan örnekler idrar, kan, bronkoalveolar lavaj ve doku biyopsi örnekleridir.*

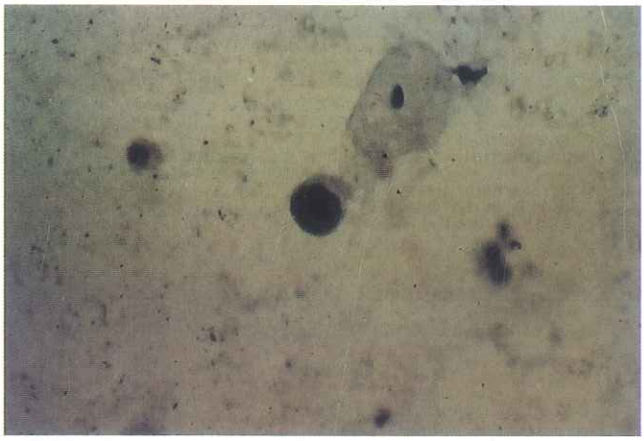
CMV **koliti veya özofajiti** gelişebilir. CMV özofajiti kandidiyal özofajiti taklit edebilir. İmmünitesi baskılanmış hastaların az bir kısmında gastrointestinal kanalda CMV enfeksiyonu görülebilir. CMV kolitli hastalarda genellikle daire, kilo kaybı, anoreksia ve ateş görülür.

CMV ayrıca **pek çok başarısız böbrek transplantasyonlarından** sorumludur. Bunun nedeni, nakledilen böbrekteki reaktivasyon veya konağın enfeksiyonu sonrası greftte virüs replikasyonunun başlamasıdır.

Laboratuvar Tanısı

Histoloji

CMV enfeksiyonun histolojik olarak ayırt edici özelliği yoğun, **merkezi** ve "**baykuş gözü**" şeklinde **bazofilik intranükleer inklüzyon cismi** içeren **büyümüş bir hücre** (25-35 mm çapında) olan **sitomegalik hücredir** (Tablo 53-7; Şekil 53-17). Bu tür enfekte hücreler vücudun herhangi bir dokusunda ve idrarda



Şekil 53–17. Bazofilik nükleer inklüzyon cismi içeren sitomegalovirüs ile enfekte hücre.

bulunabilir ve epitelyal orijinli olduğu düşünülür. İnklüzyonlar Papanicolaou veya hematoksilen-eozin boyama ile kolayca görülebilir.

İmmün ve DNA Prob Teknikleri

Hızlı ve duyarlı tanı, immunfloresan ya da ELISA yöntemiyle viral antijenin saptanması ya da hücre biyopsisinde, kanda, bronkoalveoler lavajda ya da idrarda PCR ile viral genomun saptanmasıyla konulabilir (bkz. Bölüm 16, Şekil16-3).

Kültür

CMV diploit fibroblast hücre kültürlerinde üretilebilir ve virüsün çok düşük titrelerinde karakteristik CPE'nin örnekte çok yavaş gelişmesi nedeni ile kültür 4-6 hafta süre ile sürdürülmelidir. CMV'nin izolasyonu, sıklıkla sekresyonlarında yüksek düzeylerde virüs barındıran immün baskılanmış hastalarda özellikle güvenilirdir. Örnek olarak, AIDS'li hastaların semen örneklerinde canlı virüs titreleri bir milyondan yüksek olabilir.

Hasta örnekleri shell vial içerisindeki lameller üzerinde çoğaltılan hücrelere santrifüj edildiğinde daha hızlı sonuçlar elde edilmektedir. Örnekler bir iki günlük inkübasyon süresi sonrasında, endirekt immün floresan yöntemi kullanılarak, en erken viral antijenlerin bir ya da daha fazlasının varlığı açısından değerlendirilmektedir.

Seroloji

Serokonversiyon, primer CMV enfeksiyonları için genellikle mükemmel bir belirteçtir. CMV'ye özgü IgG antikorlarının titresi AIDS'li hastada çok yüksek düzeyde olabilir. Bununla birlikte, CMV'ye özgü IgM antikorları CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu sırasında da gelişebileceğinden, primer enfeksiyonların güvenilir bir belirteci değildir.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Gansiklovir (dihidroksipropoksimetil guanin), **valgansiklovir** (gansiklovirin valil esteri), **sidofovir** ve **foskarnet** (fosfonoformik asit) immün baskılanmış hastalarda CMV enfeksiyonları sonucu oluşan spesifik hastalıkların tedavisinde kullanım için FDA tarafından onaylanmışlardır (bkz. Kutu 53-5). Gansiklovir yapı olarak asiklovire benzer, CMV tarafından kodlanan protein kinaz tarafından fosforile ve aktive edilir, viral DNA polimerazı inhibe eder (bkz. Bölüm 49). Gansiklovir asiklovirden daha toksiktir. Gansiklovir, immün baskılanmış hastalarda görülen ciddi CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Valgansiklovir, ağızdan alınabilen, karaciğerde gansiklovire dönüşen ve gansiklovirden daha iyi biyoyararlanımı olan gansiklovir öncülü bir ilaçtır. Sidofovir, aktivasyon için viral enzime ihtiyaç duymayan fosforile sitidin nükleozid analoğudur. Foskarnet, viral DNA polimerazı, nükleotid trifosfatların pirofosfat kısmına benzeyerek inhibe eden basit bir moleküldür.

CMV temel olarak cinsel yolla, doku transplantasyonu ile ve kan transfüzyonu ile yayıldığı için bu geçiş yolları engellenebilir. Semen, CMV'nin hem heteroseksüel hem de homoseksüel ilişkilerde cinsel yoldan bulaşında en önemli faktördür. Kondom kullanımı ya da cinsel ilişkiden kaçınma viral bulaşı sınırlar. Virüsün geçişi aynı zamanda, olası kan ve organ donörlerinin CMV seronegativitesi açısından taranması ile azaltılabilmektedir. Donörlerin taranması, infantlara yapılacak kan transfüzyonları için özellikle önemlidir. CMV'nin doğumsal ve perinatal geçişi önlenememesine rağmen seropozitif bir annenin semptomatik CMV hastalığı olan bir bebek doğurma olasılığı çok düşüktür. CMV için aşı bulunmamaktadır.

İnsan Herpesvirüsleri 6 ve 7

HHV6'nın iki varyantı olan HHV6A ve HHV6B ve HHV7 Betaherpesvirinae alt ailesinin Roseolovirus cinsinin üyeleridirler. HHV6 ilk olarak, AIDS'li hastaların kanından izole edilmiştir ve T hücre kültürlerinde üretilmiştir. Enfekte hücrelerdeki karakteristik morfolojik özellikleri nedeni ile herpesvirüs olarak tanımlanmıştır. CMV gibi, HHV6 da lenfotropiktir ve yaygın olarak bulunur. İki yaşındaki bireylerin %45'i ve erişkinlerin neredeyse tamamı HHV6 açısından seropozitiftir. HHV6, **rozeola** olarak bilinen ve yaygın görülen çocukluk çağı hastalığı olan **ekzantem subitum** ile 1988'de serolojik olarak ilişkilendirilmiştir. HHV7 de yine benzer şekilde, aynı zamanda HHV6 ile de enfekte olan bir AIDS hastasının T hücrelerinden izole edilmiştir ve daha sonra aynı zamanda ekzantem subituma da neden olduğu gösterilmiştir.

Patogenez ve İmmünite

HHV6 enfeksiyonu yaşamın çok erken döneminde oluşur. Virüs, tükürük bezinde replike olur ve tükürük yolu ile atılır ve bulaşır.

HHV6, CMV gibi, lenfositleri, monositleri, epitelyal ve endoteliyal hücreleri ve nöronları enfekte eder. HHV6 T hücrelerde ve monositlerde latent enfeksiyon oluşturur ancak bu hücrelerin aktivasyonunda replike olabilir. Virüsün replike olduğu hücreler büyüktürler, ışığı kırarlar ve bazen intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimleri içerirler.

CMV'nin replikasyonu gibi HHV6'nın replikasyonu da hücresel immün yanıt ile kontrol edilir. CMV gibi, AIDS'li hastalarda, diğer lenfoproliferatif ve immün süpresif bozukluklarda aktive olma eğilimindedir ve fırsatçı hastalıklara neden olur.

Klinik Sendromlar (Kutu 53-13)

Ekzantem subitum ya da rozeola, HHV6B ya da HHV7 tarafından oluşturulur ve daha önce bahsi geçen beş klasik çocukluk çağı ekzantemlerinden birisidir (Şekil 53-18). Birkaç gün süren ve hızlı şekilde yükselen ateş ve ateşi takiben görülen ve 24-48 saat süren yaygın döküntü ile karakterizedir. Deride enfekte T hücrelerinin varlığı ya da gecikmiş tip hipersensitiveye neden olan T hücrelerinin aktivasyonu, döküntünün nedeni olabilir. Hastalık,

Kutu 53-13. Klinik Özetler

Primer oral herpes: Beş yaşındaki bir erkek çocuğun ağız kenarında veziküllerin olduğu ülseratif döküntüleri bulunmaktadır. Vezikül ve ülserler ağız içinde de vardır. Tzanck yaymasında çok hücreli dev hücreler (sinsitya) ve Cowdry tip A inküzyon cisimleri görülmektedir. Lezyonlar 18 gün sonra geriler.

Rekürren oral herpes HSV: Sınavlara hazırlanan 22 yaşındaki tıp öğrencisi dudağının kenarında bir ağrı hisseder ve 24 saat sonra o bölgede tek bir veziküler lezyon oluşur.

Rekürren genital HSV: Cinsel aktif 32 yaşında bir kadında kayak yaparken UVB ışığına maruz kaldıktan 48 saat sonra sistemik semptomlarla beraber tekrar eden ağrılı, kaşıntılı ülseratif vajinal lezyonlar ve dizüri görülür. Lezyonlar 8 günde geriler. Papanicolaou yaymasında çok hücreli dev hücreler (sinsitya) ve Cowdry tip A inklüzyon cisimleri görülür.

Ensefalit HSV: Bir hastada fokal nörolojik semptomlar ve nöbetler görülür. Manyetik rezonans görüntüleme ile temporal lobta hasar saptanır. Santral sinir sistemi sıvısında eritrositler görülür ve viral DNA, polimeraz zincir tepkimesinde pozitiftir.

Varisella-Zoster Virüs

Suçiçeği (chickenpox): Beş yaşındaki bir erkek çocukta döküntüleri olan kuzeniyle karşılaştıktan 14 gün sonra ateş ve karında makülopapüler döküntü görülür. Üç ile beş gün ardışık lezyon şekilleri oluşur ve döküntü periferik olarak yayılır.

Zoster (zona): 65 yaşında bir kadında torasik dermatom boyunca veziküller oluşur ve bölgede lokalize ciddi ağrı hisseder.

Epstein-Barr Virüs

Enfeksiyöz mononükleoz: 23 yaşındaki bir üniversite ögrencisinde halsizlik, yorgunluk, şiş bezler ve farenjit gelişir. Boğaz ağrısı için ampisilinle ampirik tedavi sonrası bir döküntü oluşur. Kanda heterofil antikor ve atipik lenfositler saptanır.

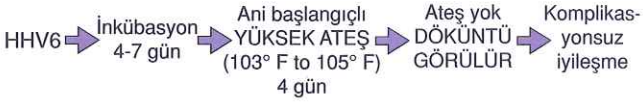
Sitomegalovirüs

Konjenital CMV hastalığı: Bir yenidoğanda mikrosefali, hepatosplenomegali ve döküntü görülür. Radyografide intraserebral kalsifikasyon saptanır. Bebeğin annesinde gebeliğinin üçüncü trimesterinde mononükleoz benzeri semptomlar görülmüştür.

İnsan Herpesvirüsü 6

Rozeola (ekzantem subitum): Dört yaşındaki bir çocukta hızlı başlayan ve 3 gün süren yüksek ateş görülür ve aniden normale döner. İki gün sonra, gövdede makülopapüler döküntü oluşur ve vücudun diğer bölgelerine yayılır.

hücresel immün yanıtla etkin bir şekilde kontrol altında tutulur ve ortadan kaldırılır ancak virüs, T hücrelerinde yaşam boyu devam eden latent enfeksiyon oluşturur. Genellikle iyi huylu olmasına rağmen, HHV6, çocukluk döneminde (6-24 aylık) görülen febril nöbetlerin en sık nedenidir.



Şekil 53–18. İnsan herpesvirüs 6 (HHV6) ile oluşan ekzantem subitum (rozeola) semptomlarının görülme dönemleri. Bu semptomları ve görülme zamanlarını parvovirüs B19'un neden olduğu beşinci hastalıktakiler ile karşılaştırın (bkz. Bölüm 56).

HHV6, aynı zamanda erişkinlerde mononükleoz sendromuna ve lenfadenopatiye neden olabilir ve AIDS'in patogenezinde kofaktör olabilmektedir. CMV gibi, transplant hastalarında reaktive olabilir ve greftin kaybına katkıda bulunabilir. HHV6 aynı zamanda multipl skleroz ve kronik yorgunluk sendromuyla ilişkilendirilmiştir.

Diğer İnsan Herpesvirüsleri

İnsan Herpesvirüsü 8 (Kaposi Sarkomu İlişkili Herpesvirüs)

HHV8 DNA dizileri, **Kaposi sarkomunda, primer efüzyonlu lenfomada** (seyrek görülen bir B hücreli lenfoma tipi) ve **multisentrik Castleman hastalığında** PCR analiz yöntemi kullanılarak keşfedilmiştir. Kaposi sarkomu, AIDS ile ilgili karakteristik fırsatçı hastalıklardan biridir. Genom dizi analizleri, virüsün kendine özgü olduğunu ve Gammaherpesvirinae alt ailesinin bir üyesi olduğunu göstermiştir. EBV gibi, B hücreleri HHV8'in primer hedef hücresidir, ancak virüs, kısıtlı sayıda endoteliyal hücreyi, monositleri ve epitelyal ve duysal sinir hücrelerini de enfekte eder. Kaposi sarkomu tümörlerinin içerisinde, endoteliyal dikensi hücreler virüsü içerirler.

HHV8, enfekte hücrelerle çevresindeki hücrelerin apopitozunu engelleyen ve büyümeyi kolaylaştıran insan proteinlerine benzer birçok proteini kodlar. Bu proteinler içinde interlökin-6 homologu (büyüme ve antiapopitoz), Bcl-2 analoğu (antiapopitoz), kemokinler ve kemokin reseptörü bulunmaktadır. Bu proteinler, AIDS hastalarında ve diğerlerinde poliklonal Kaposi sarkoma hücrelerinin büyümesini ve gelişimini kolaylaştırabilir. HHV8 DNA'sı, immünitesi sağlam kişilerin yaklaşık %10'unda periferal kan hücrelerinde, özellikle de B hücrelerinde bulunur. HHV8, belirli coğrafik bölgelerle (İtalya, Yunanistan, Afrika) ve AIDS'li hastalarla sınırlıdır. Virüs büyük oranda cinsel yolla bulaşmakta fakat diğer yollarla da yayılabilmektedir.

Herpesvirüs simiae (B virüsü) (*Alphaherpesvirinae* alt ailesi; HSV'nin simian karşılığı) Asya maymunlarına özgüdür. Virüs insanlara, maymun ısırıkları ya da tükürüğü ile hatta viroloji laboratuvarında yaygın olarak kullanılan doku ve hücrelerle bulaşmaktadır. İnsan enfekte olduğunda, virüsün giriş yerinde, ağrı, kızarıklık ve vezikül oluşabilmektedir. Ensefalopati gelişir ve sıklıkla ölümcüldür; hayatta kalanların büyük çoğunluğunda ciddi beyin hasarı oluşur. Virüsün izolasyonu ya da serolojik testler, B virüs enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

İki gündür ateşi olan 2 yaşında bir çocuk yemek yememekte ve sıklıkla ağlamaktadır. Fizik muayenede doktor, ağzın müköz membranının çok sayıda ülserle kaplı olduğunu fark eder. Dudakların kenarlarında birkaç kırmızı papül ve kabarcıklar da görülür. Sonraki 5 günde semptomlar kötüleşir ve sonra yavaşça düzelerek, 2 hafta sonra tamamen iyileşir.

1. Doktor bunun bir HSV enfeksiyonu olduğundan şüphelenir. Tanı nasıl doğrulanır?
2. Bu enfeksiyonun HSV-1 ile mi veya HSV-2 ile mi oluştuğunu nasıl anlarsınız?
3. Bu enfeksiyonun iyileşmesinde hangi immün yanıtlar en yararlıdır ve ne zaman aktive olmuşlardır?
4. HSV latent ve rekürren enfeksiyon oluşturarak tam immün iyileşmeden kaçar. Bu çocukta latent enfeksiyon oluşan bölge neresidir ve gelecekteki rekürrensleri ne kolaylaştırır?
5. Çocuk en olası hangi yolla enfekte olmuştur?
6. HSV enfeksiyonunun tedavisi için hangi antiviral ilaçlar bulunmaktadır? Hedefleri nelerdir? Bu çocukta endike midirler? Niye endikedirler veya değildirler?

On yedi yaşındaki bir lise öğrencisinin birkaç gündür düşük düzeyde ateş ve halsizlik şikayetlerini, boğaz ağrısı, büyümüş servikal lenf nodları ve artan yorgunluk takip etmektedir. Hasta ayrıca abdomenin sol üst kadranındaki rahatsızlıktan şikayetcidir. Sonraki 2 haftada boğaz ağrısı, lenfadenopati ve ateş yavaş yavaş düzelir fakat hastanın tamamen enerjik hali 6 hafta boyunca geri gelmez.

1. EBV'nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleozun tanısını doğrulamak ve CMV enfeksiyonundan ayırmak için hangi laboratuvar testleri kullanılır?
2. Hangi karakteristik tanısal özellik mononükleozu düşündürür?
3. Şişmiş bezlere ve yorgunluğa ne neden olur?
4. EBV enfeksiyonunda ağır tablolar için kim en fazla risk altındadır? Tablo nedir? Neden görülür?

Kaynakça

Boshoff C, Weiss RA (eds): Kaposi Sarcoma Herpesvirus: New Perspectives Series: Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol. 312. New York, Springer-Verlag, 2007.

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications, Chichester, England, Wiley, 2007.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004.

McGeoch DJ: The genomes of the human herpesviruses: Contents, relationships and evolution. Annu Rev Microbiol 43:235-265, 1989.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: Clinical Virology. Washington, DC, ASM Press, 2002.

Strauss JH, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

White DO, Fenner FJ: Medical Virology, 4th ed. New York, Academic, 1994.

Herpes Simpleks Virüs

Arbesfeld DM, Thomas I: Cutaneous herpes simplex infections. Am Fam Physician 43:1655-1664, 1991.

Beauman JG: Genital herpes: A review. Am Fam Physician 72:1527-1534, 2005.

Cunningham AL, et al: The cycle of human herpes simplex virus infection: Virus transport and immune control. J Infect Dis 194(S1):S11-S18, 2006.

Dawkins BJ: Genital herpes simplex infections. Prim Care 17:95-113, 1990.

Kimberlin DW: Neonatal herpes simplex virus infection. Clin Microbiol Rev 17:1-13, 2004.

Landy HJ, Grossman JH III: Herpes simplex virus. Obstet Gynecol Clin North Am 16:495-515, 1989.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Herpes simplex virus fact sheet: Available at http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdherp.htm

Rouse BT: Herpes simplex virus: Pathogenesis, immunobiology and control. Curr Top Microbiol Immunol 179:1-179, 1992.

Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B: Herpes simplex virus: State of the art clinical article. Clin Infect Dis 26:541-555, 1998.

Varisella-Zoster Virüs

Chia-Chi Ku V, Besser J, Abendroth A, et al: Varicella-zoster virus pathogenesis and immunobiology: New concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. J Virol 79:2651-2658, 2005.

Gnann JWJr, Whitley RJ: Herpes zoster. New Engl J Med 347:340-346, 2002.

Ostrove JM: Molecular biology of varicella zoster virus. Adv Virus Res 38:45-98, 1990.

White CJ: Varicella-zoster virus vaccine. Clin Infect Dis 24:753-761; quiz 762-763, 1997.

Epstein-Barr Virüs

Basgoz N, Preiksaitis JK: Post-transplant lymphoproliferative disorder. Infect Dis Clin North Am 9:901-923, 1995.

Cohen JI: The biology of Epstein-Barr virus: Lessons learned from the virus and the host. Curr Opin Immunol 11:365-370, 1999.

Faulkner GC, Krajewski AS, Crawford DH: The ins and outs of EBV infection. Trends Microbiol 8:185-189, 2000.

Hutt-Fletcher L: Epstein Barr virus entry. J Virol 81:7825-7832, 2007.

Sugden B: EBV's open sesame. Trends Biochem Sci 17:239-240, 1992.

Takada K: Epstein Barr Virus and Human Cancer (Curr Top Microbiol Immunol, vol 258). New York, Springer, 2001.

Thorley-Lawson DA: Epstein-Barr virus and the B cell: That's all it takes. Trends Microbiol 4:204-208, 1996.

Thorley-Lawson DA, Babcock GJ: A model for persistent infection with Epstein-Barr virus: The stealth virus of human B cells. Life Sci 65:1433-1453, 1999.

Sitomegalovirüs and İnsan Herpesvirüsleri 6, 7 ve 8

Bigoni B, et al: Human herpesvirus 8 is present in the lymphoid system of healthy persons and can reactivate in the course of AIDS. J Infect Dis 173:542-549, 1996.

Campadelli-Fiume G, Mirandola P, Menotti L: Human herpesvirus 6: An emerging pathogen. Emerg Infect Dis, vol 5 (1999, online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no3/campadelli.htm

DeBolle L, Naesens L, De Clercq E: Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. Clin Microbiol Rev 18: 217-245, 2005.

Gnann JW Jr, Pellett PE, Jaffe HW: Human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 30:S72-S76, 2000.

McDougall JK: Cytomegalovirus. Curr Top Microbiol Immunol 154:1-279, 1990.

Miele PS, Smith MA: Human herpesvirus type 6 (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/MED/topic1035.htm

Pellet PE, Black JB, Yamamoto Y: Human herpesvirus 6: The virus and the search for its role as a human pathogen. Adv Virus Res 41:1-52, 1992.

Plachter B, Sinzger C, Jahn G: Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus. Adv Virus Res 46:197-264, 1996.

Proceedings of a conference on pathogenesis of cytomegalovirus diseases. Transplant Proc 23(Suppl 3):1-182, 1991.

Shenk TE, Stinski MF (eds): Human Cytomegalovirus Series: Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol. 325. New York, Springer-Verlag, 2008.

Stoeckle MY: The spectrum of human herpesvirus 6 infection: From roseola infantum to adult disease. Annu Rev Med 51:423-430, 2000.

Wyatt LS, Frenkel N: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. J Virol 66:3206-3209, 1992.

Yamanishi K, et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. Lancet 1:1065-1067, 1988.

54

Poksvirüsler

Çeviren: Selda Erensoy

Poksvirüsler içinde insan virüslerinden **variola (çiçek)** (*Orthopoxvirus* genusu) ve **molluscum contagiosum** (*Molluscipoxvirus* genusu) ile doğal olarak hayvanları enfekte etmekle birlikte, ender olarak arada insanlarda da enfeksiyon oluşturan virüsler bulunur (**zoonoz**). Bu virüslerin birçoğu çiçek virüsü ile ortak antijenik determinantlar bulundurduğu için hayvan poksvirüsleri insan aşısı olarak kullanılabilir.

İngiltere'de onsekizinci yüzyılda, çiçek, tüm ölümlerin %7-%12'sinden ve çocuk ölümlerinin üçte birinden sorumlu idi. Ancak, 1796'da ilk canlı aşının geliştirilmesi ve ardından tüm dünyada bu aşının yaygın olarak kullanılması 1980'de çiçeğin eradikasyonunu sağladı. Sonuçta, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO; DSÖ) iki laboratuvarında bulunan çiçek virüsünün referans stokları uluslar arası anlaşma ile 1996'da yok edildi. Ne yazık ki, çiçek yok olmadı; Amerika Birleşik Devletleri ve Rusya'da halen virüs stokları bulunmaktadır. Dünya, başarılı bir şekilde doğal çiçeği yok etmişken, önceki Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği, biyolojik savaş için silah olarak büyük miktarda çiçek virüsünü stoklamıştır. Çiçek, Birleşik Devletler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından şarbon, veba, botulismus, tularemi ve viral hemorajik ateşlerle birlikte, büyük oranda yayılma ve ciddi hastalık oluşturma kapasiteleri olan biyoterörizm-biyolojik savaş ajanları olma potansiyelleri nedeniyle *kategori A ajanı* olarak sınıflandırılmaktadır. Çiçek stoklarının teröristler tarafından elde edilip kullanılma potansiyeli yeni çiçek aşı programları ve antiviral ilaçların geliştirilme nedeni olmuştur.

Olumlu bir nokta; vaksinya ve kanarya poksvirüslerinin gen dağıtım vektörleri olarak ve hibrid aşıların geliştirilmesinde faydalı bulunmalarıdır. Bu hibrid virüsler, diğer enfeksiyöz ajanlar genlerini bulundurur ve sunarlar. Böylece, enfeksiyon her iki ajana karşı immünite sağlar.

Yapı ve Replikasyon

Poksvirüsler, neredeyse ışık mikroskobunda görülebilecek kadar en büyük virüslerdir (Kutu 54-1). 230 x 300 nm boyutundadırlar ve oval formdan tuğla şekline giden karmaşık bir yapıdadırlar. Poksvirüs viryonu, mRNA sentezini sitoplazmada yapabilmek için DNA bağımlı RNA polimeraz gibi çeşitli enzimlere sahip olmalıdır. Viral genom büyük, çift sarmallı, her iki ucunda birleşen lineer DNA'ya sahiptir. Vaksinya virüsünün yapı ve replikasyonu diğer poksvirüsler için de örnektir (Şekil 54-1). Vaksinya virüsünün genomu yaklaşık 189.000 baz çiftidir.

Poksvirüslerin replikasyonu diğer DNA virüsleri arasında benzersizdir, tüm çoğalma döngüsü konak hücrenin sitoplazması içinde olur (Şekil 54-2). *Sonuç olarak, poksvirüsler mRNA ve DNA sentezi için gerekli enzimleri ve diğer DNA virüslerinin konak hücreden sağladıkları etkinlikleri kodlamak zorundadır.*

Hücre yüzey reseptörüne bağlandıktan sonra, poksvirüsün dış zarfı, hücre yüzeyi veya hücre içindeki hücresel membranlarla kaynaşır. Erken gen transkripsiyonu, dış membranın ayrılması ile başlar. Viryon çekirdeği özel bir transkripsiyonel aktivatör içerir ve transkripsiyon için gerekli olan RNA polimerazın çoklu alt ünitesi, poliadenilasyon ve mRNA keplenmesi için enzimler de dahil olmak üzere gerekli tüm enzimleri bulundurur. Üretilen erken proteinler arasında kılıftan soyan ("uncoatase"), yani çekirdek membranını ayıran ve viral DNA'yı hücre sitoplazması içinde serbest bırakan protein de bulunur. Bundan sonra, viral DNA elektron-yoğun; **fabrikalar** denen sitoplazmik inklüzyonlarda (Guarnieri inklüzyon cisimcikleri) çoğalır. Yapısal, viryon ve diğer proteinler için gerekli olan geç viral mRNA'lar, DNA replikasyonundan sonra üretilir. Diğer virüslerden farklı olarak, poksvirüslerde membranlar çekirdek fabrikalarının etrafında birleşir. Her enfekte hücreden yaklaşık 10.000 viral partikül üretilir. Virüsün farklı şekilleri ekzositoz veya hücre lizisi ile salınır; her iki şekil de enfeksiyözdür.

Vaksinya ve kanarya poksvirüsleri, daha virülan enfeksiyöz ajanlar için canlı rekombinant/hibrid aşıların üretiminde ekspresyon vektörleri olarak kullanılmaktadır (Şekil 54-3). Bu işlem için, immünizan molekülü kodlayan yabancı geni bulunduran bir plazmid oluşturulur; bu gen, rekombinasyonu

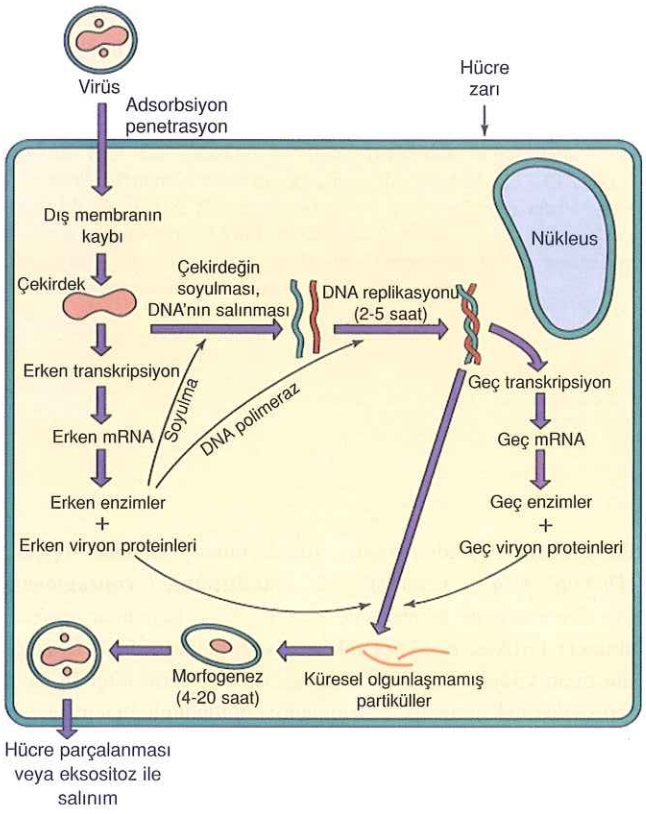
Kutu 54-1. Poksvirüslerin Özgün Özellikleri

Poksvirüsler, en büyük, en kompleks virüslerdir.
Poksvirüsler kompleks, oval-tuğla biçiminde, internal yapısı olan morfolojiye sahiptir.
Poksvirüsler lineer, çift sarmallı uçları birleşmiş DNA genomuna sahiptir.
Poksvirüsler sitoplazmada replike olan DNA virüsleridir.
Virüs, mRNA sentezi için gerekli tüm proteinleri kodlar ve taşır.
Virüs, DNA sentezi, nükleotid temizlenmesi, immün kaçış mekanizmaları gibi fonksiyonlar için proteinleri de kodlar.
Virüs, dış membranlarını aldığı inklüzyon cisimcikleri (Guarnieri cisimcikleri) içinde toparlanır.

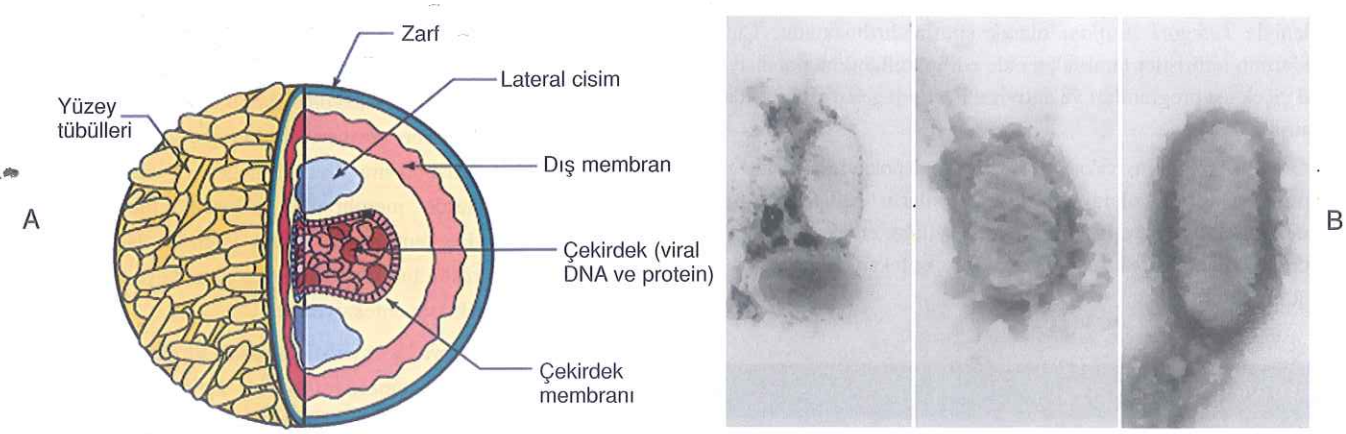
düzenleyen poksvirüse özgü gen dizilerine komşudur. Bu plazmid, poksvirüsle enfekte edilecek konak hücrenin içine sokulur. Yabancı gen, homolog viral diziler plazmidde bulunduğu için poksvirüs genomu içine sokulabilir. Rekombinant poksvirüs ile immünizasyon sonucu sanki diğer ajanla enfeksiyon olmuş gibi yabancı genin ekspresyonu ve buna karşılık immün yanıt ortaya çıkar. Kuduz virüsünün G proteinini bulunduran vaksinya hibrid virüsü yemler içine emdirilip ormana bırakılmış ve rakunlar, tilkiler ve diğer memelilerin immünizasyonunda başarı ile kullanılmıştır. Bu yöntemlerle insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B, influenza ve diğer virüsler için deneysel aşılar hazırlanmıştır. Bu şekilde diğer aşıların hazırlanma potansiyeli sınırsızdır.

Patogenez ve immünite

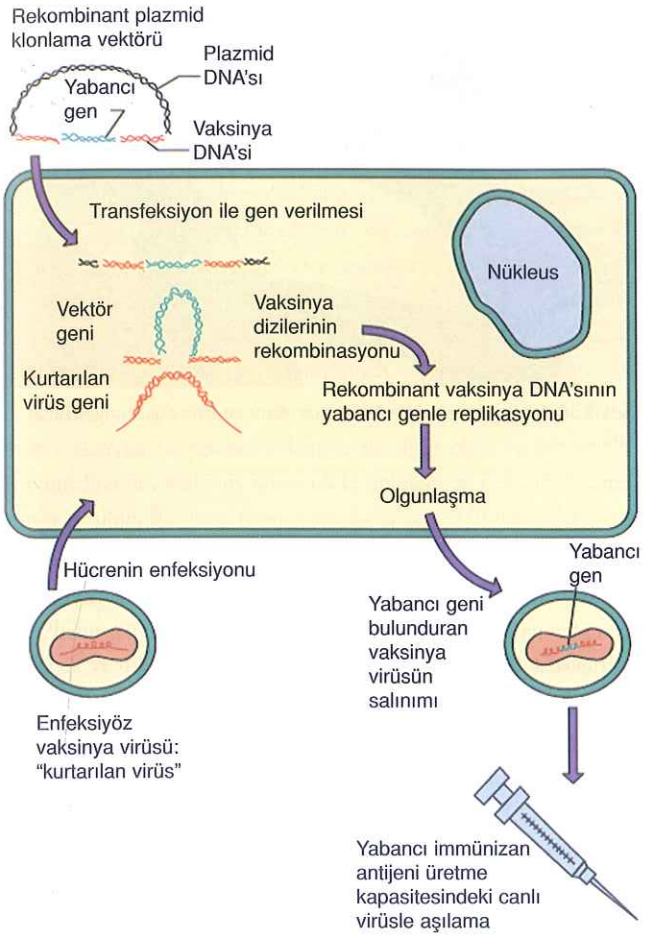
İnhale edildikten sonra, çiçek virüsü üst solunum yollarında çoğalır (Şekil 54-4). Yayılım, lenfatik ve hücre-ilişkili viremik yayılım ile olur. İnternal ve dermal dokular, daha yoğun ikinci viremi ile inoküle olur; bu sırada karakteristik "poklar" (çiçek bozuğu lezyonlar) ortaya çıkar. Molluskum kontagiosum ve diğer poksvirüsler ise lezyonlarla doğrudan temas ile alınır ve yoğun olarak yayılmazlar. Molluskum kontagiosum litik enfeksiyondan ziyade, siğil benzeri lezyona neden olur.



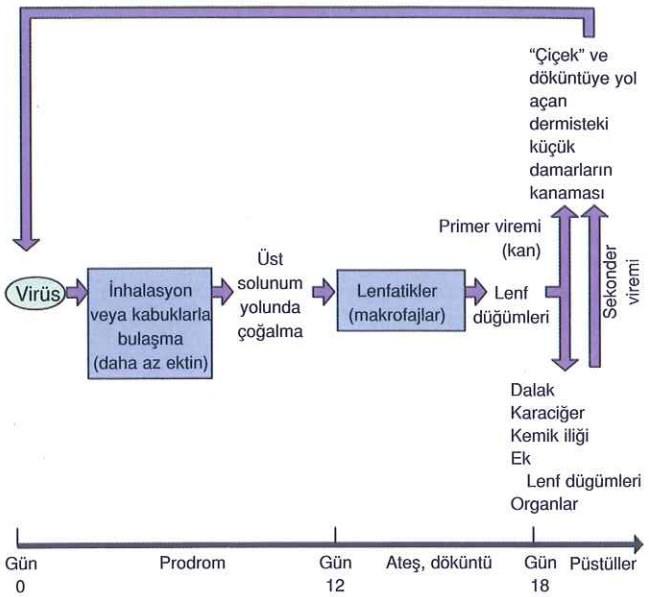
Şekil 54–2. Vaksinya virüsün replikasyonu. Çekirdek sitoplazma içine salınır; burada viryon enzimleri transkripsiyonu başlatır. Virüsün kodladığı soyucu enzim ("uncoatase") DNA'nın salınmasına neden olur. Viral polimeraz genom içinde replike olur ve transkripsiyon sağlanır. DNA ve protein çekirdek membranı ile birlikte çekirdekler içine toparlanır. Dış membran lateral cisimleri ve enfektivite için gerekli enzimleri sarmalar. Viryon plazma membranından tomurcuklanır veya hücre lizisi ile salınır. mRNA, "messenger RNA".



Şekil 54–1. A, Vaksinya virüsün yapısı. Viryon içinde, büyük lateral cisimleri nedeniyle halteri andıran çekirdek. Viryonlar çift membrana sahiptir; dış membran sitoplazmada çekirdek etrafında toparlanır ve virüs hücreyi ekzositoz yoluyla veya hücre lizisi ile terk eder. B, Virüsün elektron mikroskobik görüntüleri. Kompleks yapısına dikkat edin.



Şekil 54–3. Canlı rekombinant aşıların üretiminde ekspresyon vektörü olarak vaksinya virüsü. *(Piccini A, Paoletti E: Adv Virüs Res 34:43-64, 1988; modifiye edilmiştir)*



Şekil 54–4. Çiçek virüsünün vücut içinde yayılımı. Virüs solunum yolundan girer ve semptom ya da bulaşma oluşturmadan replike olur. Virüs, makrofajları enfekte eder; bunlar lenfatik sisteme girer ve virüsü bölgesel lenf bezlerine taşır. Bundan sonra virüs, replike olur ve viremi başlar, enfeksiyon dalağa, kemik iliğine, lenf düğümlerine, karaciğere, tüm organlara ve ardından deriye (deri döküntüleri) yayılır. İkinci viremi konakta diğer ek lezyonların gelişmesine neden olur, bunu ölüm veya sekelli ya da sekelsiz iyileşme izler. Çiçekten iyileşme uzun immünite ve yaşam boyu korunma sağlar.

Poksvirüsler, konakta replikasyonlarını ve patogenezi kolaylaştıran çeşitli proteinler kodlar. Başlangıçta konak hücre büyümesini uyaran ve sonra hücre lizisine ve viral yayılıma yol açan proteinleri bulunur.

Poksvirüs enfeksiyonunun iyileşmesi için hücresel immünite gereklidir. Ancak, poksvirüsler immün kontrolden kaçmalarına yardımcı aktiviteleri kodlar. Bunlar içinde, virüsün hücreden-hücreye yayılımı ile antikordan uzaklaşması ve interferonu, komplemanı, enflamatuvar, antikor ve hücresel koruyucu reaksiyonları engelleyen proteinler bulunur. Poksvirüslerin hastalık mekanizmaları Kutu 54-2'de özetlenmektedir.

Epidemiyoloji

Çiçek ve molluskum kontagiosum, kesin insan virüsleridir. Bunun aksine, insanlar için önemli diğer poksvirüslerin doğal konakları ise insan dışındaki başka omurgalılardır (örn. sığır, koyun, keçiler). Bu virüsler insanları sadece kaza veya mesleksel temas ile enfekte ederler (zoonoz). Amerika Birleşik Devletleri'nde yakında ortaya çıkan maymun poks salgını buna örnektir. Enfekte kişilerin, virüsün olası kaynağı Gambiya dev sıçanları ile yakın temasta bulunmuş çayır köpeklerini ev hayvanı olarak satın aldıkları saptanmıştır. Ordu personelinde çiçek aşılamasının tekrar uygulanması aşıya bağlı hastalık olgularını da gündeme getirmiştir.

Çiçek (variola) çok bulaşıcıdır, belirtildiği gibi öncelikle solunum yoluyla yayılır. Daha az olarak, giyecek ve diğer materyaller üzerinde kurumuş virüs ile yakın temas yoluyla da yayılabilir. Hastalığın ağırlığı ve yayılma eğilimine karşın, kutu 54-3'de listelenen çeşitli faktörler eliminasyonunu kolaylaştırmıştır.

Klinik Sendromlar

Poksvirüslerle ilişkili hastalıklar Tablo 54-1'de listelenmektedir.

Kutu 54-2. Poksvirüs Hastalığının Mekanizmaları

Çiçek solunum yolu enfeksiyonu ile başlar; temel olarak lenfatik sistem ve hücre ile ilişkili viremi ile yayılır.
Molluskum kontagiosum ve **zoonozlar** temas ile bulaşır.
Virüs hücre büyümesi için başlangıç uyarısına ve hücre ölümüne neden olabilir.
Virüs immüniteden kaçma mekanizmalarını kodlar.
Hücresel ve sıvısal immünite iyileşme için önemlidir.
Poksvirüslerin çoğu ortak antijenik determinantlara sahiptir, bu da hayvan poksvirüslerinden "güvenilir" canlı aşı hazırlanabilmesini sağlar.

Kutu 54-3. Doğal Çiçeğin Eradikasyonunu Sağlayan Özellikleri

Viral Özellikler

Sadece insan konağının olması (hayvan rezervuarları veya vektörleri yok)
Tek serotip olması (immünizasyon tüm enfeksiyonlara karşı korur)

Hastalığın Özellikleri

Hastalığın görünür püstüllerle ortaya çıkması (bulaşma kaynaklarının tanımlanması karantina ve temaslıların aşılanmasını sağlamıştır)

Aşı

Hayvan poksvirüsleriyle immünizasyon çiçeğe karşı korunma sağlar
Stabil, pahalı değil, uygulaması kolay bir aşı
Skar oluşumu başarılı aşılamayı gösterir

Toplum Sağlığı Hizmeti

DSÖ'nün tüm dünyayı kapsayan aşılama ve karantinayı birleştiren başarılı programı

Şekil 54–5. Çiçek hastalığı olan çocuk. Karakteristik döküntüye dikkat edin.

Çiçek

Çiçeğin iki çeşidi vardır; %15-40 arasında mortalite ile seyreden variola major ve %1 gibi düşük mortalite olan variola minör. Çiçek, genellikle solunum yolundan enfeksiyon ile başlar, ardından bölgesel lenf bezleri tutulur ve viremi ortaya çıkar.

Semptomlar ve hastalık seyri Şekil 54-4'de ve karakteristik lezyonlar Şekil 54-5'de gösterilmektedir. 5-17 günlük inkübasyon döneminden sonra, enfekte kişide yüksek ateş, yorgunluk, ağır baş ağrısı, sırt ağrısı, halsizlik olur, ardından ağızda ve hemen sonra vücutta veziküler döküntüler çıkar. Bunları kusma, ishal ve yoğun kanama izler. Veziküler döküntülerin aynı anda yayılması, kabuklanmalarla ardı ardına yayılan suçiçeği lezyonlarından ayırt ettirici olabilir.

Çiçek, genellikle klinik olarak tanınır, ama embriyonlu yumurta veya hücre kültürlerinde virüsün üretilmesi ile tanı doğrulanır. Embriyonlu yumurtanın koryo-allantoik membranında karakteristik lezyonlar ("poklar"; çiçek bozuğu) görülür. CDC'de polimeraz zincir reaksiyonu ve hızlı DNA dizileme teknikleri de kullanılmaktadır.

Çiçek, immünizasyonla kontrol altına alınabilen ilk hastalıktır ve eradikasyonu tıbbi epidemiyolojinin en büyük zaferlerinden biridir. Eradikasyon, DSÖ'nün özellikle hasta kişilerle temasta olanlar olmak üzere tüm duyarlı kişileri aşılamaya yönelik yoğun kampanyası ile sağlanmıştır. Bu aşılama kampanyası ile insandan-insana bulaşma zinciri kırılmıştır. Kampanya 1967'de başlamış ve

Tablo 54-1. Poksvirüslerle İlişkili Hastalıklar

Virüs	Hastalık	Kaynak	Yerleşim
Variola	Çiçek (şimdi yok)	İnsanlar	Yok
Vaksinya	Çiçek aşılamasında kullanıldı	Laboratuvar ürünü	—
Orf	Lokalize lezyon	Zoonoz Koyun, keçi	Tüm dünyada
İnek çiçeği	Lokalize lezyon	Zoonoz-kemiriciler, kediler, inekler	Avrupa
Yalancı inek çiçeği ("pseudocowpox")	Sütçü nodülü	Zoonoz-süt ürünü için yetiştirilen inekler	Tüm dünyada
Maymun çiçeği	Yaygın hastalık	Zoonoz-maymunlar, sincaplar	Afrika
İnek papüler stomatit virüsü	Lokalize lezyon	Zoonoz-danalar, sığır sürüsü	Tüm dünyada
Tanapoks	Lokalize lezyon	Ender zoonoz maymunlar	Afrika
Yabapoks	Lokalize lezyon	Ender zoonoz maymunlar, babunlar	Afrika
Molluskum kontagiosum	Birçok deri lezyonu	İnsanlar	Tüm dünyada

Balows A, et al (eds): Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice, vol 2. New York, Springer-Verlag, 1988'den modifiye edilmiştir.

başarıya ulaşmıştır. Doğal yoldan enfekte olan son olgu 1977'de bildirilmiş ve hastalığın eradike olduğu 1980'de kabul edilmiştir.

İmmünizasyonun önceki uygulaması olan variolasyon, duyarlı kişilerin virülan çiçek iltihap materyali ile inoküle edilmesi şeklinde yapılmaktaydı. İlk olarak, Uzak Doğu'da, Osmanlı imparatorluğunda ve sonra da İngiltere'de uygulanmıştır. Cotton Mather, uygulamayı Amerika'ya götürmüştür. Variolasyon yaklaşık %1 oranında ölüm riskine sahipti; bu risk çiçekteki riskten daha düşüktü. Jenner 1796'da, çiçek ile aynı antijenik determinantları paylaşan, daha az virülan sığır çiçeği virüsünü kullanarak bir aşı üretti ve yaygınlaştırdı.

Eradikasyon programı amacına yaklaştığında, aşılamaya karşı ciddi reaksiyon (aşağıdaki vaksinya ile ilgili olgu ve tartışmayı okuyun) hızının, gelişmiş ülkelerdeki enfeksiyon riskinin üzerine çıktığı görüldü. Böylece, rutin çiçek aşılaması 1970'lerde durmaya başladı ve 1980'den sonra tamamen bırakıldı. Yeni, daha güvenli aşılar biyolojik savaşta çiçek kullanımı endişelerine karşı stoklanmaktadır.

Çiçek ve diğer poksvirüslerine etkili antiviral ilaçlara karşı ilgi artmaya başlamıştır. Viral DNA polimerazı inhibe edebilen bir nükleotid analoğu olan Sidofovir poksvirüs enfeksiyonlarında etkilidir ve tedavide kullanımı onaylanmıştır.

Vaksinya ve Vaksinya ile İlişkili Hastalık

(Klinik Olgu 54-1)

Vaksinya, çiçek aşısında kullanılan virüstür. İnek çiçeğinden türediği düşünülse de, hibrid veya başka bir poksvirüs olabilir. Aşılama işleminde canlı virüs hastanın derisine iki uçlu bir iğne ile çizilerek sokulur; ardından vezikül ve püstüllerin oluşumu izlenerek virüsün alındığı doğrulanır. Çiçek insidansı azaldıkça, çiçek aşısına bağlı komplikasyonlar daha fazla görülmeye başlanmıştır. Bu komplikasyonlar ensefalit ve ilerleyici enfeksiyondur (vaksinya nekrozum). İkinci komplikasyon (vaksinya nekrozum), ender olarak immün yetmezlikli kişilerin yanlışlıkla aşılanması sonucu ortaya çıkar. Aşı ile ilişkili yeni bazı olgular, aşılanmış ordu personelinin aile üyelerinde görüldü. Bu kişiler vaksinya immünglobulini ve antiviral ilaçlarla tedavi edildiler.

Klinik Olgu 54–1. Aşılanmışlarla Temas Sonrası Vaksinya Enfeksiyonu

CDC haftalık raporunda (Morb Mortal Wkly Rep 56(17):417-419, 2007) Alaska'da toplum sağlığı kliniğine, on gündür süren vajinal bölgedeki yırtıklar nedeniyle ağrı şikayeti ile başvuran bir kadın olgu tanımlanmıştır. Ateş, kaşınma veya dizüri şikayeti yoktur. Klinik muayenede, iki adet derin olmayan ülser, kızarıklık ve vajinal akıntı görülmüş. İnguinal lenfadenopati saptanmamış. Lezyondan alınan viral örnek CDC tarafından vaksinya virüsün vaksinya suşu olarak tanımlandı. Virüsün varlığı, genomdan karakteristik vaksinya DNA parçalarını çoğaltan PCR testi ile tanımlandı. Rutin olarak kondom kullanılmasına karşın, yeni bir cinsel eş ile vajinal ilişki sırasında kondom yırtılmış. Erkek eş Birleşmiş Milletler ordusundaymış ve ilişkiden üç gün önce çiçek aşısı olmuş. Virüsün eliminasyonuna bağlı olarak rutin çiçek aşılamasının durdurulmuş olmasına karşın, biyolojik silah çiçeğe karşı aşılanan ordu ve diğer personel sayısı gittikçe artmaktadır. Bu da vaksinya aşı virüsünün istenmeden yayılma potansiyelini artırmaktadır. Aşı ile ilişkili vaksinya enfeksiyonu, atopik dermatitli bebekler ve kişilerde daha ağır olgulara neden olabilir.

Orf, İnek Çiçeği ve Maymun Çiçeği

Orf (koyun ve keçilerin poksvirüsü) veya inek çiçeği (vaksinya) virüsü ile insan enfeksiyonu genellikle hayvandaki lezyonlarla doğrudan temas sonucu görülen mesleksel risktir. Parmaklar, el ve ön kol gibi temas noktasında nodüler tek bir lezyon oluşur ve hemorajik (inek çiçeği) veya granülomatözdür (orf veya yalancı inek çiçeği "pseudocowpox") (Şekil 54-6). Sıklıkla veziküler lezyonlar gelişir ve 25-35 gün içinde genellikle skar bırakmadan geriler. Lezyonlar antraks ile karıştırılabilir. Virüs kültürde üretilebilir veya doğrudan elektron mikroskobunda görülebilir, fakat tanı genellikle semptomlar ve hasta öyküsünden konur.

Çiçeğe benzer 100'den fazla olgunun nedeninin maymun çiçeği olduğu gösterilmiştir. İllinois, Indiana ve Wiskonsin'deki 2003 salgını dışında hepsi batı ve orta Afrika'da, özellikle Zaire'de olmuştur. Maymun çiçeği, çiçekbozuğu lezyonlar da dahil olmak üzere, çiçekten daha hafif bir hastalığa neden olur.

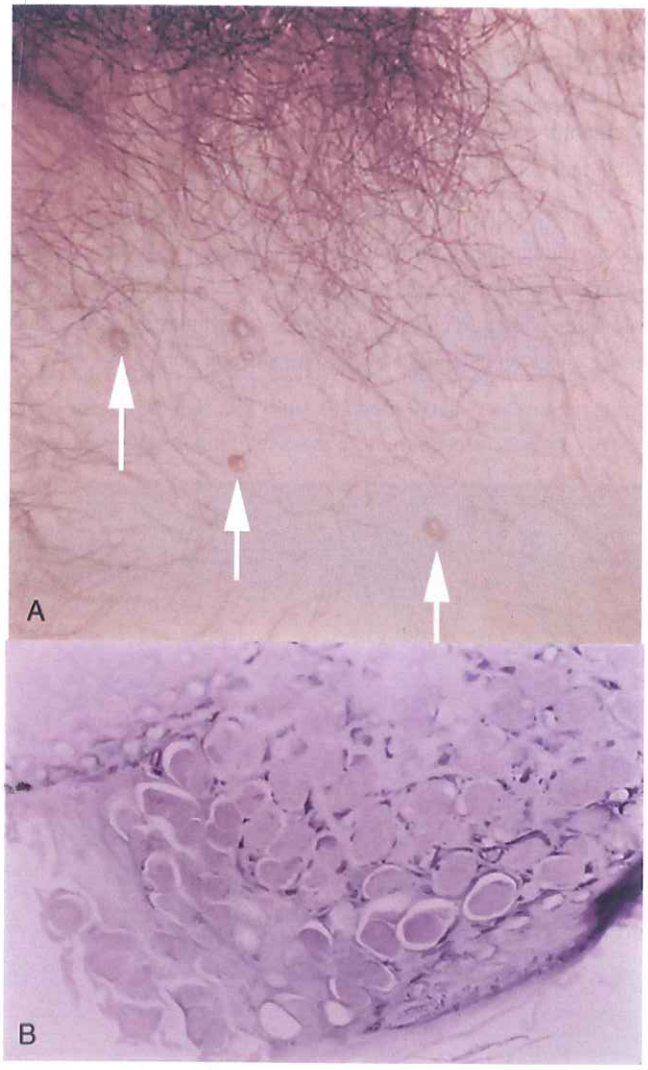
Şekil 54–6. Post derisi dolduran kişinin parmağında orf lezyonu. *(Joe Meyers, MD, Akron, Ohio, izni ile.)*

Kutu 54-4. Klinik Özetler

Molluskum kontagiosum: Beş yaşında kız çocuğun kolunda; sıkıldığında beyaz materyal çıkan siğil benzeri nodüller grubu var.

Molluskum Kontagiosum (Kutu 54-4)

Molluskum kontagiosum lezyonları, nodül–siğil benzeri olmak üzere poks lezyonlarından daha farklıdır (Şekil 54-7A). Lezyonlar papül gibi başlar ve ardından 2-20 mm çapta inci-benzeri, göbekli nodüller haline gelir; ortasında sıkılınca çıkabilen kazeöz tıkaç bulunur. En yaygın olarak gövdede, genital bölgelerde ve ekstremitelerde genellikle 5-20 nodüllük kümeler halinde bulunur. Molluskum kontagiosumun inkübasyon dönemi 2-8 haftadır ve hastalık doğrudan temas ile (örn. cinsel temas, güreş) veya eşyalarla (örn. havlular) yayılır. Hastalık çocuklarda erişkinlerden daha sıktır, fakat insidansı cinsel aktif ve immün yetmezlikli kişilerde artar.



Şekil 54–7. Molluskum kontagiosum. A, Deri lezyonları. B, Mikroskopik görüntü; epidermis molluskum cisimcikleri ile dolu (100 x büyütme).

Molluskum kontagiosum tanısı, epitel hücrelerindeki karakteristik büyük, eozinofilik inklüzyon cisimcikleri (molluskum cisimcikleri) ile histolojik olarak doğrulanır (Şekil 54-7B). Bu cisimcikler biyopsi örneklerinde görülebilir veya nodülün kazeöz çekirdeğinde ortaya konur. Molluskum kontagiosum virüsü doku kültüründe veya hayvan modellerinde üretilemez.

Molluskum kontagiosum lezyonları, muhtemelen immün yanıt sonucu 2-12 ayda kaybolur. Nodüller küretaj (kazıma) veya sıvı nitrojen veya iyot solüsyonları uygulaması ile yok edilebilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

1. Poksvirüslerin yapısı diğer virüslerin çoğundan daha karmaşıktır. Bu karmaşık yapı viral replikasyonda hangi problemleri yaratır?
2. Poksvirüsler sitoplazmada çoğalır. Bu özellik viral replikasyon için hangi sorunları yaratır?
3. Çiçek enfeksiyonuna karşı virüsle karşılaşmamış ("naive") kişideki immün yanıtın aşılanmış kişidekinden farkı nedir? Bu durumlarda antikor ne zaman bulunur? Bu durumlarda hangi dönem /dönemlerde viral yayılım durur?
4. Çiçeğin hangi özellikleri eliminasyonda işe yaramıştır?
5. Vaksinya virüsü hibrid aşıların geliştirilmesinde vektör olarak kullanılmaktadır. Bu işte vaksinya virüsün uygun olmasının nedeni nedir?
6. Vaksinya hibrid aşısı için hangi enfeksiyöz ajanlar uygundur? Neden?

Kaynakça

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.
Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.
Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.
Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.
Fenner F: A successful eradication campaign: Global eradication of smallpox. Rev Infect Dis 4:916-930, 1982.
Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.
Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Diseases, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004.
Moyer RW, Turner PC: Poxviruses. Curr Top Microbiol Immunol 163:1-211, 1990.
Piccini A, Paoletti E: Vaccinia: Virus, vector, vaccine. Adv Virus Res 34:43-64, 1988.
Poonawalla TA, Diven D, Kaufman HL, et al: Vaccinia (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/med/byname/vaccinia.htm
Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease. San Diego, Academic, 2002.
White DO, Fenner FJ: Medical Virology, 4th ed. New York, Academic, 1994.
Voyles BA: Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

55

Parvovirüsler

Çeviren: Koray Ergünay

Parvoviridae ailesi en küçük deoksirübonükleik asit (DNA) virüslerini kapsar. Küçük boyutları ve kısıtlı genetik kapasiteleri, onları konak hücreye diğer DNA virüslerinden çok daha bağımlı kılar, ya da replikasyon için yardımcı bir DNA virusunun varlığını gerektirir. *Parvoviridae* ailesinin yalnız bir üyesi, *Parvovirus* cinsinde incelenen **B19**, insanda hastalığa neden olur.

B19 normal şartlarda "**eritema infeksiyozum**" veya **beşinci hastalık** adı verilen; çocuklarda ateş ve ekzantemle izlenen hafif bir hastalığa neden olur. İkinci ad, bu hastalığın beş klasik çocukluk çağı ekzantemlerine dahil edilmesi nedeniyle verilmiştir (ilk dördü varisella, rubella, roseola ve kızamık olmak üzere). B19 ayrıca kronik hemolitik anemi hastalarında aplastik kriz ataklarına neden olmakta ve erişkinlerde akut poliartritler ile ilişkilendirilmektedir. Fetusun intrauterin enfeksiyonu ise düşüğe neden olabilir.

Romatoid artritli bir hastadan izole edilen RA-1 ve fekal parvovirüslerin ise, insanda hastalık oluşturdukları gösterilememiştir. Kedi ve köpek parvovirüsleri de insanda hastalık oluşturmazlar ve hayvan enfeksiyonları aşılama ile önlenebilir.

Adeno-asosiye virüsler (AAV) *Parvoviridae* ailesinde *Dependovirus* cinsinde yer alırlar. İnsanlardaki enfeksiyonları sıktır ancak sadece, çoğunlukla bir Adenovirüs olan ikinci bir "yardımcı" virüsle birlikte replike olabilirler. *Parvoviridea* ailesindeki üçüncü cinsi *Densovirus*'ler ise sadece böcekleri enfekte eder.

Yapı ve Replikasyon

Parvoviruslar çok küçük (18-26 nm çaplı) ve zarfsız, ikozahedral kapside sahip virüslerdir (Kutu 55-1 ve Şekil 55-1). B19 virüs genomu moleküler ağırlığı 1,5-1,8 x 10^6 Da olan (5500 baz büyüklüğünde) bir adet doğrusal tek zincirli DNA molekülünden oluşur (Kutu 55-2). Pozitif veya negatif zincirler viryonlara ayrı olarak paketlenir. Virüs genomu üç yapısal ve iki ana yapısal olmayan proteini kodlar. B19'un bilinen tek bir serotipi bulunmaktadır.

B19 virüsü mitotik olarak aktif hücrelerde replike olur ve insan kemik iliği hücreleri, fötal karaciğerdeki eritroid hücreler ve eritroid lösemi hücreleri gibi eritroid diziye ait hücreleri tercih eder (Şekil 55-2). Eritrosit P kan grubu antijenine (globosid) bağlanmayı takiben içeri alınan virüsün kapsidi soyulur ve tek zincirli DNA genomu çekirdeğe taşınır. Viral genoma komplementer DNA zincirinin sentezlenebilmesi için hücre döngüsünün sadece S evresinde bulunan çeşitli faktörler ve hücresel DNA polimerazlar gereklidir.

Virüsün tek zincirli DNA genomu, transkripsiyon ve replikasyon için gerekli olan çift iplikli DNA formuna dönüştürülür. Genomun her iki ucunda yer alan ters tekrarlanan DNA dizileri kendi üzerlerine katlanarak hücrenin DNA polimerazı için primer görevi yapar. Bu olay komplementer zincirin sentezini ve genom replikasyonunu sağlar. İki ana yapısal olmayan protein ve VP1-VP2 yapısal kapsid proteinleri sitoplazmada sentezlendikten sonra yapısal proteinler, olgun viryonun oluşacağı çekirdeğe gider. VP2 daha sonra VP3'ü oluşturmak üzere parçalanır. Çekirdek ve sitoplazmik membranın dejenerasyonunun ardından virus hücre parçalanması ile serbestleşir.

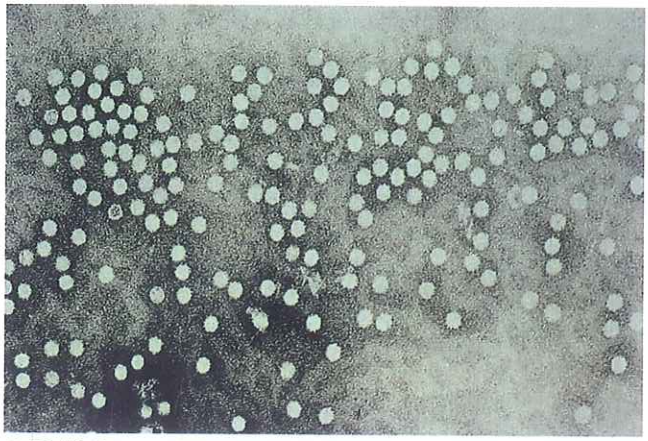
Patogenez ve İmmünite

B19 eritroid öncül hücrelerini hedefler ve bu hücreler için sitolitiktir (Kutu 55-3). B19 tarafından oluşturulan hastalıklar bu hücrelerin doğrudan yıkımı ve enfeksiyona karşı oluşan immün yanıt tarafından belirlenir (döküntü ve artralji).

Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar B19 virüsünün öncelikle nazofarinks veya üst solunum yollarında replike olduğunu, daha sonra da viremi oluşturarak kemik iliği ve diğer organlara ulaştığını ve eritroid öncül hücrelerini parçaladığını göstermiştir. Hastalık **bifazik seyir** izler.

Kutu 55-1. Parvovirüslerin Ayırıcı Özellikleri

En küçük DNA virüsü
Çıplak ikozahedral kapsid
Tek zincirli (+ veya – yönelimli) DNA genomu
Replikasyon için çoğalan hücrelere (B19) veya yardımcı virüse (dependovirus) ihtiyaç duyarlar



Şekil 55–1. Parvovirüsün elektron mikroskopi görüntüsü. Parvovirüsler küçük (18-26 nm), tek zincirli DNA içeren çıplak virüslerdir *(Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, ABD'den).*

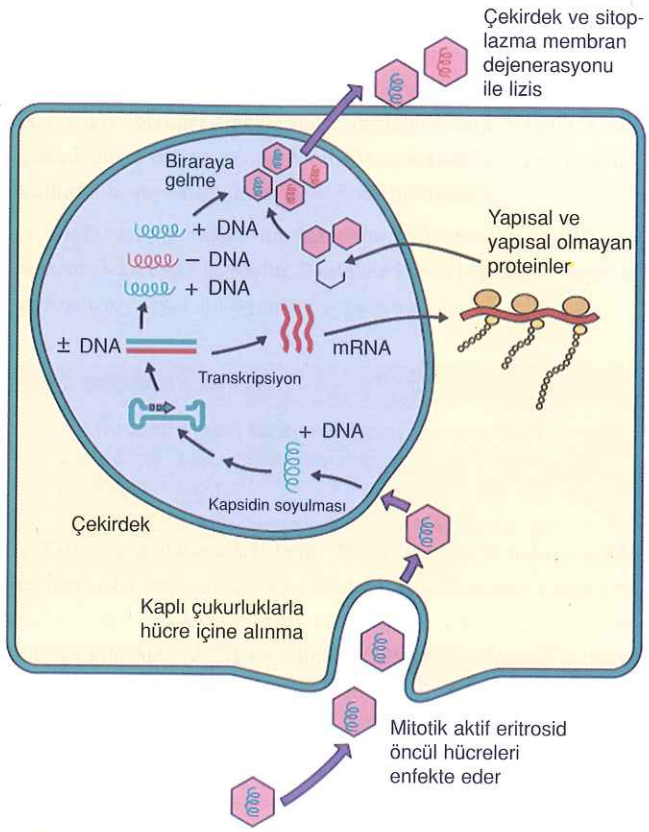
İlk ateşli dönem hastalığın *enfeksiyöz dönemi*dir. Bu süre içinde eritrosit üretimi virüsün öncül hücreleri yıkımı nedeniyle yaklaşık 1 haftalık süreyle durur. Enfeksiyonun ilk 8 gününde yaygın bir viremi ortaya çıkar ve özgül olmayan, grip benzeri semptomlar izlenir. Oral ve respiratuar salgılardan da yüksek sayıda virüs çevreye salınır. Oluşan antikorlar viremiyi durdurur, hastalığın ortadan kaldırılması için önem taşır ancak izlenen semptomlara da katkıda bulunur.

İkinci *semptomatik dönem* ise immün yanıt sonucu ortaya çıkar. Bu dönemde izlenen döküntü ve artralji; virüse özgül antikorlar, saptanabilir B19 virüsünün kaybolması ve immün komplekslerin oluşumu ile örtüşmektedir.

Orak hücreli anemi gibi kronik hemolitik anemili kişilerde B19 virüs enfeksiyonları, **aplastik kriz** adı verilen hayatı tehdit edici retikülopeni riskini beraberinde getirir. Bu kişilerde izlenen retikülopeni (1) kırmızı kan hücresi öncüllerinin B19'a bağlı harabiyeti ve (2) altta yatan anemiye bağlı olarak eritrosit ömrünün kısalması sonucu ortaya çıkar.

Kutu 55-2. Parvovirüs Genomu

Tek zincirli doğrusal DNA genomu
Yaklaşık 5,5 kilobaz büyüklüğünde
Pozitif ve negatif zincirler ayrı B19 viryonlarına paketlenir
Genomun uçlarında saç tokası benzeri yapılar oluşturan ve DNA sentezi için primer görevi yapan ters tekrarlar
Yapısal olmayan ("non-structural, NS) ve yapısal ("structural", VP) proteinler için ayrı kodlama bölgeleri



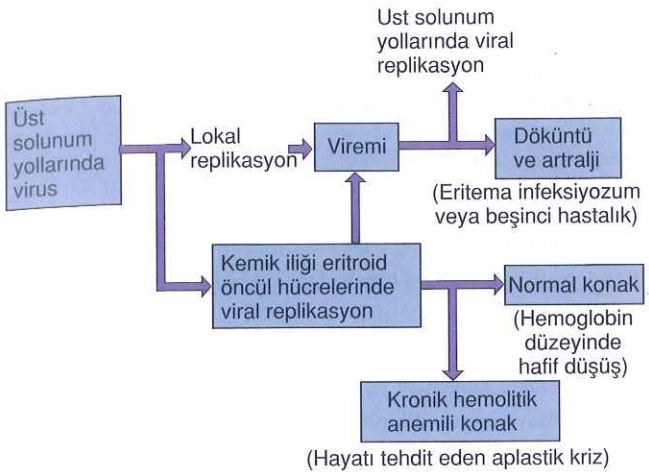
Şekil 55–2. İlgili virüslerden (farelerin "minute" virüsü) elde edilen verilere göre önerilen parvovirüs (B19) replikasyonu. Hücre içine alınan parvovirüsün genomu çekirdeğe taşınır; burada tek zincirli (negatif veya pozitif) viral DNA, yalnız bölünen hücrelerde bulunan konak faktörleri ve DNA polimerazlar tarafından çift zincirli DNA'ya çevrilir. Transkripsiyon, replikasyon ve bir araya gelme çekirdekte oluşur. Virus hücrenin parçalanması ile serbestleşir.

Epidemiyoloji

Erişkin popülasyonun yaklaşık %65'i, 40 yaşına kadar B19 ile enfekte olmaktadır (Kutu 55-4). Eritema infeksiyozum, bulaşma kaynağı rolü de oynayan 4-15 yaş arası çocuk ve adolesanlarda yüksek sıklıkta izlenir. Artralji ve artrit ise daha çok erişkinlerde

Kutu 55-3. B19 Parvovirüsün Hastalık Oluşturma Mekanizmaları

Virüs **solunum yolu** veya **oral sekresyonlar** ile yayılır
Virüs kemik iliğinde **mitotik olarak aktif eritroid öncül hücrelerini enfekte eder** ve litik enfeksiyon oluşturur
Virüs **yaygın viremi** oluşturur ve **plasentayı geçebilir**
Antikorlar hastalığın kontrol altına alınması ve profilakside önemlidir.
Virüs bifazik hastalık oluşturur:
  İlk faz viremi ile ilişkilidir:
    Grip benzeri belirtiler ve virüs atılımı
  İleri faz immün yanıtla ilişkilidir:
    Dolaşımda antikor ve viryonlardan oluşan, komplemanı bağlamayan immün kompleksler bulunur
    Sonuç: Eritematöz makülopapüler döküntü, artralji ve artrit
Eritroid öncüllerinin yıkımı ve eritrositlerin destabilizasyonu **kronik anemi hastalarında aplastik kriz** nedeni olur.



Şekil 55–3. Parvovirüsün vücutta dağılım mekanizması

ortaya çıkar. Virüsün bulaşmasında yüksek olasılıkla solunum yolu kaynaklı damlacıklar etkilidir. Hastalık genellikle geç kış ve ilkbahar aylarında görünür. Virüsün kan ve pıhtılaşma faktörleri ile parenteral bulaşı da tanımlanmıştır.

Klinik Sendromlar (Klinik Olgu 55-1)

Belirtildiği gibi B19 virüsü eritema infeksiyozum (beşinci hastalık) etkenidir (Kutu 55-5). Enfeksiyon, kişilerin bulaştırıcı özellik gösterdiği, 7-10 günlük dikkat çekici olmayan bir prodromal dönemle başlar. Normal konakta enfeksiyon ya belirgin semptom oluşturmaz ya da ateş ve hemoglobin düzeylerinde hafif bir düşme ile birlikte seyredebilen boğaz ağrısı, titreme, halsizlik ve kas ağrıları gibi özgül olmayan semptomlar şeklinde izlenir (Şekil 55-4). Bu dönemi yanaklarda ortaya çıkan ve tokatlanmış görüntüsü veren belirgin bir döküntü takip eder. Daha sonra sıklıkla döküntü, özellikle kol ve bacaklar gibi dışarıya açık bölgelere yayılarak 1-2 hafta içinde kaybolur. Döküntülerin yeniden ortaya çıkması nadirdir.

Erişkinlerdeki B19 enfeksiyonları haftalar, aylar ya da daha uzun süreler görülebilen (döküntü ile birlikte olan veya olmayan) poliartrit oluşturur. Artrit özellikle el, dirsek, diz ve ayak bileği eklemlerinde baskındır. Döküntü de artrite eşlik edebilir ancak sıklıkla ortaya çıkmaz. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde enfeksiyon kronik hastalığa neden olabilir.

Parvovirüs enfeksiyonunun en ciddi komplikasyonu orak hücreli anemi gibi kronik hemolitik anemi hastalarında ortaya çıkan plastik krizdir. Bu kişilerde enfeksiyon kemik iliğinde eritropoezde geçici bir azalma oluşturur ve buna bağlı olarak 7-10 gün süren geçici bir retikülopeni ve hemoglobin düzeyinde düşüş ortaya çıkar. Aplastik krize, ateş ve yorgunluk, kas ağrısı, titreme ve kaşıntı gibi özgül olmayan belirtiler eşlik edebilir. Artraljiyle beraber makülopapüler döküntü ve eklemlerde bir miktar şişme de izlenebilir.

Klinik Olgu 55–1. Transplant Alıcısında B19 Enfeksiyonu

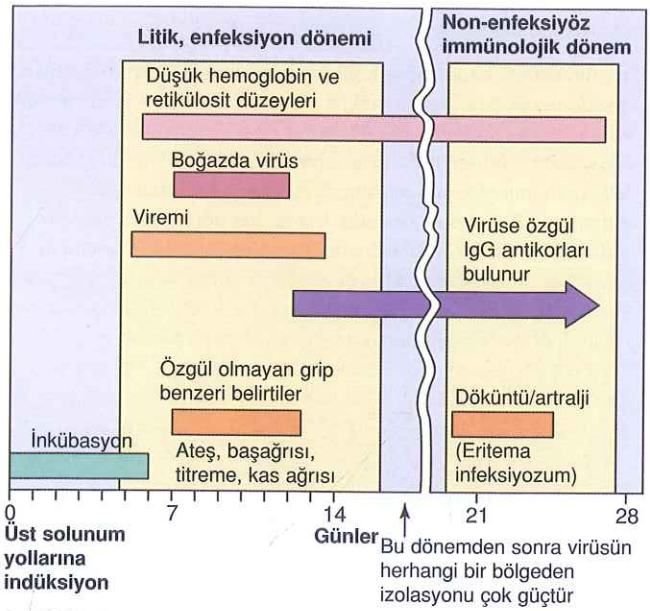
İmmün sistemi baskılanmış kişilerde parvovirüs B19 enfeksiyonları geçiciden çok persistan anemi ile seyreder. Örnek bir olgu Pamidi ve ark.ları tarafından rapor edilmiştir (Transplantation 69:2666-2669, 2000). Böbrek nakli sonrasında bir yıl süren immün supresif tedavinin (mikofenolat mofetil, prednizon ve takrolimus) ardından, 46 yaşındaki hastada dispne, baş dönmesi ve ekzersiz sonrası bitkinlik şikayetleri başlar. Laboratuvar testleri anemi ön tanısını doğrular. Kemik iliği incelemesinde immatür eritroblastların baskın olduğu eritroid hiperplazi izlenir. Derin bazofilik sitoplazma ve immünhistolojik yöntemlerle B19 antijeni pozitif boyanan intranükleer inklüzyonlara sahip proeritroblastlar da bulunur. Hastaya 6 hafta içerisinde 16 ünite eritrosit süspansiyonu uygulanır ancak anemi devam eder. Serolojide anti-B19 IgM antikorlarının varlığı saptanır (1:10) ancak IgG gösterilemez. Beş günlük intravenöz IgG tedavisi ile dramatik iyileşme gözlenir. Bu olguda immün supresif tedavi yardımcı T hücrelerini etkileyerek antikor yanıtının yaygınlaşmasını ve IgG sınıfına değişimini engellemiştir. Enkapside parvovirüslerin etkin bir şekilde uzaklaştırılmaları güçlü bir antikor yanıtına bağlıdır. Bunun yokluğunda eritroid öncülerinde normalde geçici olarak izlenen anemi kontrol altına alınamaz.

Kutu 55-4. B19 Parvovirüs Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler
Viral kapsid inaktivasyona dayanıklıdır
Bulaşıcı dönem semptomların başlangıcından öncedir
Virüs plasentayı geçer ve fetüsü enfekte eder
Bulaşma
Solunum yolu damlacıkları ile bulaşır
Kimler Risk Altındadır?
Çocuklar, özellikle ilkokul döneminde: eritema infeksiyozum (beşinci hastalık)
B19 ile enfekte çocukların aile bireyleri
Hamile kadınlar: fetal enfeksiyon ve hastalık
Kronik anemi hastası kişiler: aplastik kriz
Coğrafi/Mevsimsel Özellikler
Virüs tüm dünyada bulunur
Beşinci hastalık geç kış ve ilkbaharda daha sıktır
Kontrol Yöntemleri
Bulunmamaktadır

Kutu 55-5. Parvovirus (B19) Enfeksiyonunda Klinik Özellikler

Hafif, grip benzeri hastalık (ateş, baş ağrısı, titreme, kas ağrısı, halsizlik)
Eritema infeksiyozum (beşinci hastalık)
Kronik anemili kişilerde aplastik kriz
Artropati (poliartrit: birçok eklemde semptom)
Fetal ölüm riski (B19 virusun plasentayı geçerek fetusta anemi ile ilişkili hastalık oluşturmasına bağlı, konjenital anomali oluşmaz)

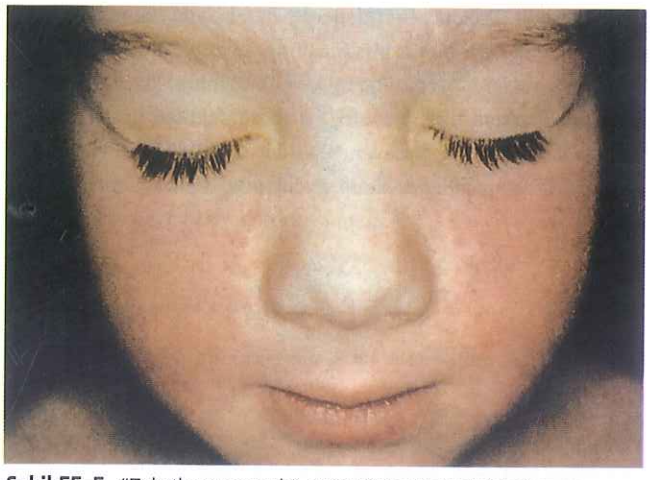


Şekil 55–4. Parvovirüs enfeksiyonunda seyir. B19 bifazik özellikli hastalık oluşturur: önce ateşli, grip benzeri semptomlar izlenen litik enfeksiyon evresi, daha sonra döküntü ve artralji ile karakterize non-enfeksiyöz immünolojik evre.

Seronegatif bir annede B19 enfeksiyonu fetüs ölümü riskini arttırır. Virüs fetüsü enfekte eder ve eritroid öncüllerinde harabiyete neden olarak, anemi ve konjestif kalp yetmezliği (**hidrops fetalis**) oluşturabilir. Seropozitif hamilelerin virüsle enfeksiyonunun ise fetüse herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. B19'un konjenital anomali oluşturması yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (Kutu 55-6; bakınız Kutu 55-5).

Laboratuvar Tanısı

Eritema infeksiyozum tanısında genellikle klinik özellikler yeterli olmaktadır. B19 için kesin tanı ise özgül immünoglobulin M (IgM) veya viral DNA'nın saptanması şeklindedir (örn. hamile kadında B19'a bağlı döküntünün rubelladan ayırt edilmesi için). B19 IgM ve IgG için ELISA testleri bulunmaktadır. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi de klinik örneklerde B19 genomunun saptanmasında kullanılan yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir. Virus izolasyonu genellikle uygulanmaz.



Şekil 55–5. "Tokatlanmış yanak" görüntüsü eritema infeksiyozum döküntüleri için tipiktir. *(Hart CA, Broadhead RL: A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases. Londra, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Kutu 55-6. Klinik Özetler

On yaşındaki hastada 5 gündür devam eden grip benzeri hastalık (baş ağrısı, ateş, kas ağrıları, yorgunluk hissi) sonrasında yanaklarda belirgin kırmızı, gövde ve ekstremitelerde ise daha soluk, dantel benzeri döküntüler gelişir.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Herhangi özgül bir antiviral tedavi veya kontrol yöntemi yoktur. Kedi ve köpek parvovirüsleri için ise aşı bulunmaktadır.

Olgu Çalışması ve Sorular

Bayan Doe kızını döküntü şikayetiyle pediatri uzmanına götürür. Kızının yüzü tokatlanmış gibi görünmektedir ancak ateş veya dikkate değer başka bir belirti yoktur. Tıbbi hikayesinde Bayan Doe kızının iki hafta kadar önce hafif bir soğuk algınlığı geçirdiğini söyler, ayrıca kendisinin de çok yorgun ve eklemlerinde her zamankinden daha fazla ağrı hissettiğini ifade eder.

1. Bu hikayede hangi özellikler etyolojide parvovirüs B19'u düşündürmektedir?
2. Kliniğe başvurduğu sırada çocuk bulaştırıcı mıdır? Eğer değilse ne zaman bulaştırıcı olmuştur?
3. Semptomların oluşmasında hangi mekanizma etkili olmuştur?
4. Anne ve kızındaki semptomlar ilişkili midir?
5. Altta yatan hangi hastalıklar kızını ve annesini B19 enfeksiyonu sonrasında ciddi hastalık riski altına sokar?
6. Neden karantina uygulaması B19 parvovirüsün yayılımının engellenmesinde etkisiz kalmaktadır?

Kaynakça

Anderson LJ: Human parvoviruses. J Infect Dis 161:603-608, 1990.
Anderson MJ: Parvoviruses. In Belshe RB (ed): Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1991.
Berns KI: The Parvoviruses. New York, Plenum, 1984.
Berns KI: Parvovirus replication. Microbiol Rev 54:316-329, 1990.
Brown KE, Young NS: Parvovirus B19 in human disease. Annu Rev Med 48:59-67, 1997.
Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.
Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.
Chorba T, et al: The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). J Infect Dis 154:383-393, 1986.
Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.
Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Cunningham D, Rennels MB: Parvovirus B19 (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/ped/topic192.htm

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

Naides SJ, et al: Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Arthritis Rheum 33:1297-1309, 1990.

Törk TJ: Parvovirus B19 and human disease. Adv Intern Med 37:431-455, 1992.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

Ware RE: Parvovirus infections. In Katz SL, Gerson AA, Lotez PJ (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children, 10th ed. St. Louis, Mosby, 1998.

Young NS, Brown KE: Parvovirus B19. N Engl J Med 350(6):586-597, 2004.

56

Pikornavirüsler

Çeviren: Yavuz Uyar

Picornaviridae bazı önemli insan ve hayvan virüslerini içine alan geniş bir virüs ailesidir (Kutu 56-1). İsminden de anlaşılacağı gibi bu virüsler **çıplak kapsid** yapısına sahip **küçük *(pico)* RNA** (ribonükleik asit) virüsleridir. 230'dan fazla virüs içeren bu virüs ailesi dokuz sınıfa (genera) ayrılmaktadır: *Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus, Cardiavirus* ve *Aphtovirus*. Enterovirüsler, pH 3'de kapsidin stabil kalmasıyla, üreme için optimum sıcaklık, bulaş şekli ve oluşturduğu hastalık ile rinovirüslerden ayrılmaktadır (Kutu 56-2).

İnsan enterovirüslerinin en az 71 serotipi bulunmaktadır; bunlar poliovirüs'ler, Coxsackie A ve B grubu virüsler veya echovirüs'lerin üyeleridir. Enterovirüslerin özgül serotipleri ile birkaç farklı hastalık tablosu oluşabilir. Ayrıca, çeşitli farklı serotipler hedef doku organlarını etkilemesine bağlı olarak benzer hastalıklar oluşturabilir. Hepatit A virüsü bu grupta yer alır fakat *Hepatovirus* olarak yeni bir grupta sınıflandırılmıştır, bu konu Bölüm 65'de tartışılacaktır.

Enterovirüslerin kapsidi *çevre şartlarına* (kanalizasyon sistemleri) ve *gastrointestinal kanal ortamına oldukça dirençlidir* ve bu durum fekal-oral bulaşı da kolaylaştırmaktadır. Gastrointestinal kanalda enfeksiyonu başlatabilmesine rağmen enterovirüsler nadiren enterik hastalık oluştururlar. Gerçekten de enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. En iyi bilinen ve en çok çalışılan pikornavirüs üç serotipi olan poliovirüstür.

Koksakivirüsler ilk izole edildikleri yer olan New York'un Coxsackie kasabasından isimlerini alırlar. Koksakivirüsler, kesin biyolojik ve antijenik farklılıkları nedeniyle A ve B olmak üzere iki gruba ve ayrıca ilave antijenik farklılıklarından dolayı sayısal olarak serotiplere ayrılırlar.

Echovirus ismi *"enteric cytopathic human orphan"* dan gelmektedir. Çünkü bu ajanlar başlangıçta klinik hastalıklarla ilişkili düşünülmemiştir. 1967'den beri yeni izole edilmiş enterovirüsler nümerik olarak ayırt edilmektedir.

İnsan rinovirüsleri soğuk algınlığının en büyük nedenidir ve en azından 100 serotip içermektedir. Rinovirüsler asidik pH'ya duyarlıdır ve 33°C üzeri sıcaklıklarda zayıf replike olurlar. Bu özellikler rinovirüsü genellikle üst solunum yollarında enfeksiyon oluşturmasıyla sınırlar.

Yapı

Pikornavirüslerin pozitif iplikçikli RNA'sı yaklaşık 30 nm çapında bir **ikozahedral kapsid** ile çevrilidir. İkozahedral kapsid 12 pentamerik noktaya sahiptir ve her biri beş protomerik protein biriminden oluşur. Protomerler dört viryon polipeptidinden oluşur (VP1–VP4). VP2 ve VP4, bir prekürsör olan VP0'ın bölünmesiyle oluşur. Viryon içinde VP4 katı bir yapıdadır, fakat genom kapsid içine yerleşene kadar bu oluşmaz. Bu protein hücresel reseptörlere virüsün bağlanmasıyla salınır. Bu virüslerin kapsidleri, ısı ve deterjanlara karşı stabildir. Rinovirüsler ayrıca aside karşı da stabildir. Kapsid yapısı oldukça düzenli olup viryonların parakristalleri sıklıkla enfekte hücrelerin içinde yapılır. (Şekil 56-1 ve 56-2).

Pikornavirüsün genomu bir mesajcı RNA (mRNA)'ya benzer (Şekil 56-3). Yaklaşık olarak 7200-8450 bazlı pozitif polariteli tek iplikli RNA'dır. Genom 3' ucunda poli A ve 5' ucunda 22-24 amino asitlik küçük bir protein olan VPg (genoma bağlı viral protein)'ye sahiptir. Poli A dizisi RNA'nın enfektivitesini arttırır ve VPg, kapsid içine genomun paketlenmesinde ve viral RNA sentezinin başlatılmasında önemli rol oynayabilmektedir. *Çıplak pikornavirüs genomu bir hücreyi enfekte etmeye yeterlidir.*

Poliproteini kodlayan genom proteolitik olarak virüsü enzimatik ve yapısal proteinlerine ayırabilir. Kapsid proteinlerine ve VPg'ye ilave olarak, pikornavirüsler en azından iki proteaz ve RNA-bağımlı RNA polimerazı kodlamaktadır. Poliovirüsler de bir proteaz üretebilir ve bu proteaz ökaryotik ribozomların 200,000-Da'luk "cap-binding=kapsül bağlama proteinini" azaltır böylece hücresel mRNA'nın çoğunun translasyonu bloke olur.

Kutu 56-1. Picornaviridae

Enterovirüsler
- Poliovirus tip 1, 2 ve 3
- Coxsackie A virüs türleri 1- 22 ve 24
- Coxsackie B virüsü tip 1-6
- Echovirus (ECHO virüs) türleri 1-9, 11-27, ve 29-34
- Enterovirus 68-71

Rhinovirus tip 1-100+
Cardiovirus
Aphthovirus
Heparnavirus
- Hepatit A virüsü

Replikasyon

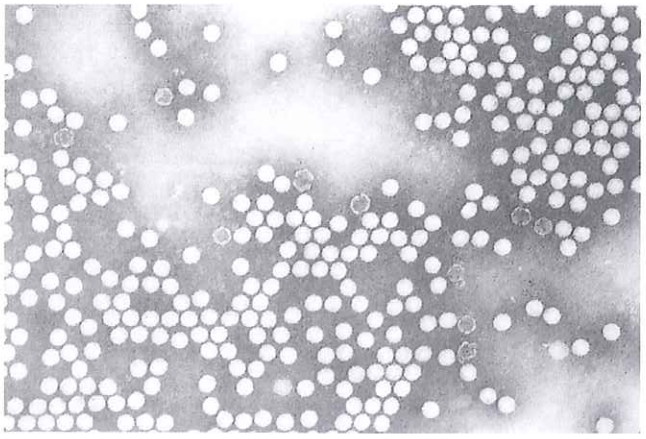
Hücresel reseptörler için pikornavirüsün etkileşiminin özgüllüğü hedef doku tropizmi ve hastalığın ana belirleyicisidir (Bölüm 4, Şekil 4-13). VP proteinleri reseptöre bağlanmayı sağlamak için viryonun tepesinde bir kanyon yapısı gibi yer alır. Bağlanmanın yeri virüsü antikor nötralizasyonundan korumaktadır. Pleconaril ve 3-methylisoxazole grubu içeren antiviraller bu kanyonun zeminine bağlanırlar ve biçimini değiştirerek virüsün soyunmasını (uncoating) engellerler. Pikornavirüsler, hücre yüzey reseptör özgüllüklerine göre sınıflandırılabilirler. Poliovirüsler, bazı koksakivirüsler ve rinovirüslerin reseptörleri, proteinlerin immünglobulin süper ailesinin üyeleridir.

Pikornavirüsler yüzey reseptör spesifikliğine göre çeşitli kategorilere ayrılırlar. Poliovirüslerin, bazı koksakivirüslerin ve rinovirüslerin reseptörleri immünglobulin üst ailesine aittir. Rinovirüslerin en az %80'i ve koksakivirüslerin bazı serotipleri epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinden eksprese edilen hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1)'e bağlanırlar. Bazı koksakivirüsler, ekovirüs ve diğer enterovirüsler yıkılma hızlandırıcı faktöre (CD55) bağlanırlar. Poliovirüs, herpes simpleks virüs reseptörüne benzeyen farklı bir moleküle bağlanır (PVR/CD155). Poliovirüs reseptörleri farklı birçok insan hücresinde bulunur fakat bu hücrelerin hepsi virüsü replike etmez.

Reseptöre bağlanma ile VP4 salınır ve bu sayede viryon zayıflatılır. Genom, viryonun tepesindeki VP1 proteini ile oluşturulan bir kanal boyunca membranı doğrudan geçerek içeriye enjekte edilir. Genom 5'-kep yapısının zayıflığına rağmen doğrudan ribozomlara bağlanır. Ribozomlar genomdaki internal RNA yapısını tanımlarlar ve bazı hücresel mRNA'ları da oluştururlar. Enfeksiyonun ilk 10-15 dakikası içinde bir poliprotein tüm viral proteinleri içeren dizileri sentezler. Bu poliprotein viral proteazlar ile poliproteinleri parçalara ayırır. Viral RNA-bağımlı RNA polimeraz yeni mRNA/genom sentezi için eşlenik bir negatif zincirli RNA oluşturur. Viral mRNA'nın miktarı hücre içinde hızlıca artar, hücre başına 400.000 RNA molekül sayısına kadar ulaşabilir.

Kutu 56-2. İnsan Pikornavirüslerinin Ortak Özellikleri

- **Çıplak** bir viryon, **küçük** (25-30 mil) tek zincirli pozitif RNA genomunu kapsayan **ikozahedral** bir kapsid.
- Enterovirüsler pH 3- pH 9'a, deterjanlara, hafif kanalizasyon arıtmasına ve ısıya dayanıklı.
- Rhinovirüsler asidik pH'da değişkendir; optimum üreme sıcaklığı 33°C
- **Genomu bir mRNA'dır.**
- Çıplak genomu enfeksiyon için yeterlidir.
- Virüs sitoplazmada çoğalır.
- Viral RNA poliproteine translate edilmiştir daha sonra enzimatik ve yapısal proteinlere bölünmüştür
- Bir çok virüsün **sitolitik** etkisi vardır.



Şekil 56–1. Elektron mikroskobunda poliovirüs. *(Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta izniyle.)*

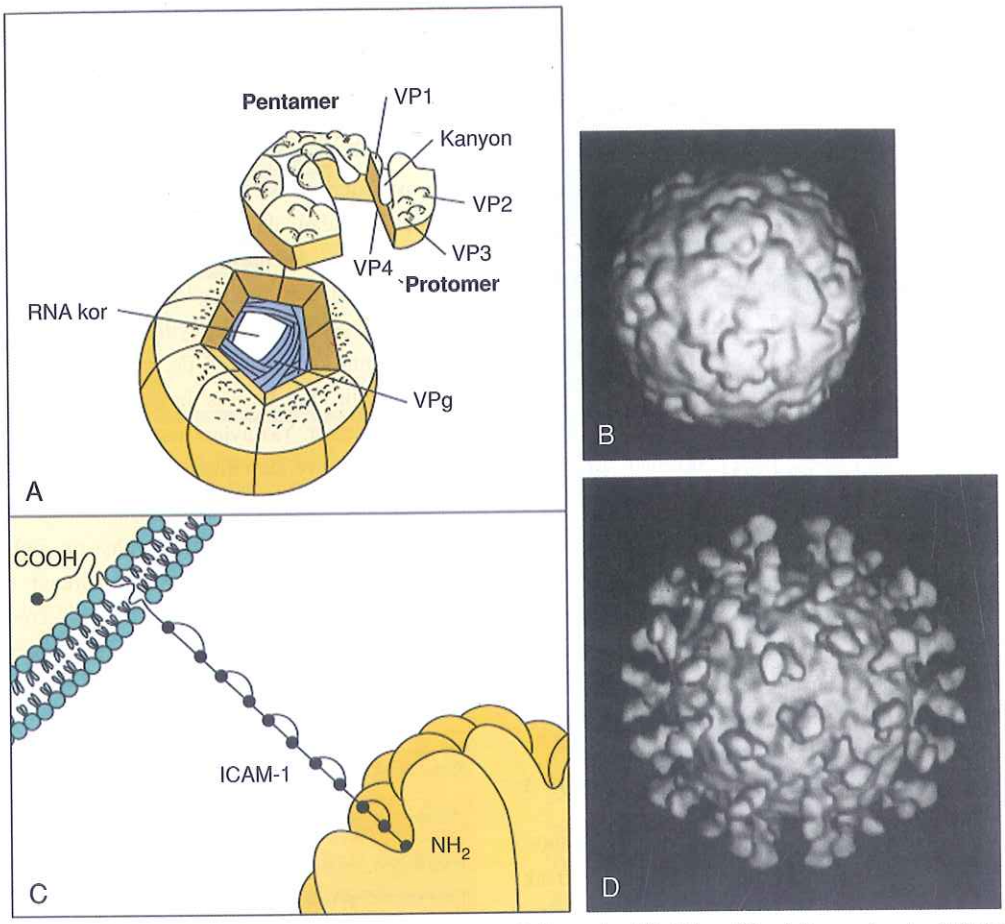
Pikornavirüslerin çoğu enfeksiyon boyunca hücresel RNA ve protein sentezini inhibe eder. Örneğin, bir poliovirüs proteazı ile 200.000-Da'luk cap-binding protein (EIF4-G)'nin bölünmesi birçok hücresel mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını önlemektedir. Transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu, hücresel mRNA sentezini azaltır ve pikornavirüsler tarafından indüklenen geçirgenliğin değişmesi hücresel mRNA'nın ribozoma bağlanabilme yeteneğini azaltır. Ek olarak, viral mRNA, protein sentezinde ihtiyaç duyulan faktörler için gerekli hücresel mRNA'yla yarışabilir. Bu aktiviteler virüsün hedef hücrede sitopatik etki oluşturmasına katkıda bulunmaktadır.

Viral genomun replikasyonu ve translasyonu sırasında VP0, VP1 ve VP3 yapısal proteinleri virüsün kodladığı proteaz ile bir poliproteinden parçalanarak oluşur ve subünitleri bir araya toplanır. Beş adet **subünit pentamer** içinde birleşir ve 12 pentamer de **prokapsidi** oluşturur. Genomun oluşmasından sonra **kapsidi** tamamlamak için VP0, VP2 ve VP4'e bölünür. Hücre lizisinde, hücre başına 100.000 gibi çok sayıda viryon üretilebilir ve salınabilir. Bütün replikasyon döngüsü 3-4 saat gibi kısa bir zamanda gerçekleşir.

Enterovirüsler

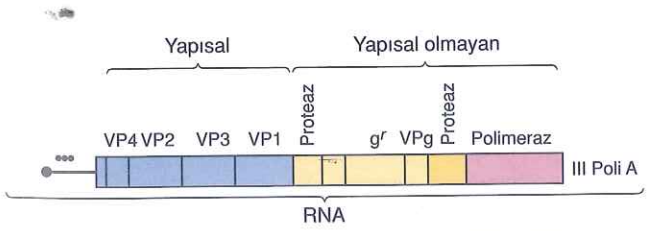
Patogenez ve İmmünite

İsimlerine rağmen enterovirüsler, genellikle enterik hastalık oluşturmazlar fakat orada replike olurlar ve fekal-oral yol ile bulaşırlar. Virüsün doku tropizmlerindeki ve sitolitik



Şekil 56–2. A, Hedef hücrede ICAM-1 ile insan rinovirüs etkileşiminin yapısı. B, İnsan rinovirüs 16'nın Kriyoelektron mikroskopi bilgisayarı ile yeniden oluşturulmuş hali. C, ICAM-1 molekülü içinde kanyona viryonun bağlanması hücreye genomun serbest bırakılması için kapsidin açılmasını tetikler D İnsan rinovirüs 16 ile ICAM-1'in bir çözünür formunun etkileşiminin Kriyoelektron mikroskobu ile yeniden oluşturulması. Not: Her bir kapsomerde bir ICAM-1 vardır. ICAM - 1, intrasellüler adezyon molekülü-1. *(B ve D, Tim Baker, Purdue Üniversitesi, West Lafayette, Ind izniyle.)*

kapasitelerindeki farklılıklar nedeniyle oluşan hastalıklar Şekil 56-4 ve Kutu: 56-3'de verilmiştir. Üst solunum yolu, orofarinks ve intestinal sistem enterovirüsler için giriş kapısıdır. Viryonlar, mide asidine, proteazlara ve safra asidine dayanıklıdır. Viral replikasyon, mukozada, tonsillerde, boğazda ve virüsün geç enfekte ettiği lenfoid dokuda ve intestinal mukozanın altındaki Peyer plaklarındaki lenfoid dokuda başlar. Primer viremi ile reseptör taşıyan hedef hücrelere (lenf düğümlerinin retiküloendotelyal hücreleri, dalak ve karaciğer) virüsün yayılması, viral replikasyonun ikinci fazının başlamasına ve sekonder viremiye ve sèmptomların ortaya çıkmasına neden olur.

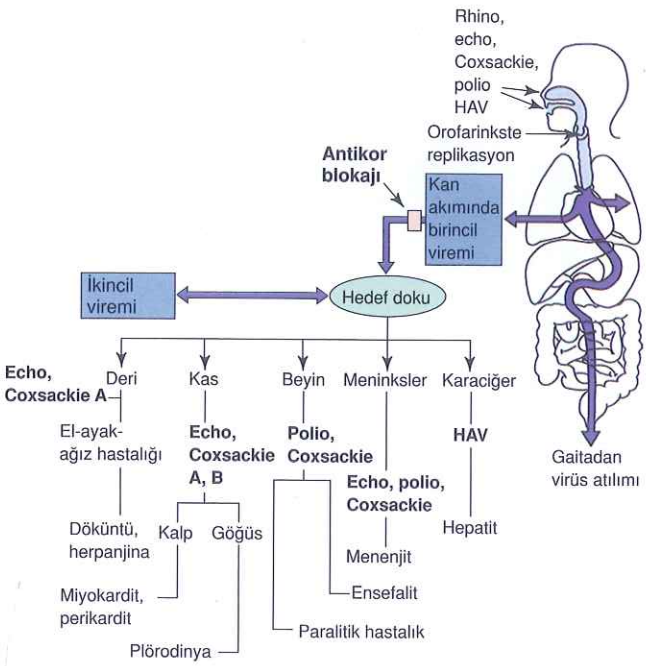


Şekil 56–3. Pikornavirüsün genom yapısı. Genom (7.200-8.400) bir poliprotein olarak translate edilir, bireysel viral protein içine kodlanmış proteaz tarafından parçalanır. g^r guanidin direnç işaretleyici (RNA sentezini başlatmak için genetik lokus olarak dahil edilir); Poli A, poliadenil; •••, protein sentezini başlatmak için internal ribozomal giriş yeri.

Enterovirüslerin çoğu sitolitiktir, hızlı replike olabilir ve hedef hücreye doğrudan zarar verebilir. Hepatit A virüsü bunlardan hariç olup fazla sitolitik değildir. Hepatit A'ya karşı immün cevabın kinetiği immünopatogenezi gösteren semptomların ortaya çıkmasıyla ilişkilidir.

Poliovirüs, kuduz virüsünde olduğu gibi, sinirlerin innervasyonuyla yukarıya doğru hareket eder ve enfekte iskelet-kas sistemiyle virüs beyine geçebilir (Bkz. Bölüm 60). Virüs ön boynuzun motor nöronları ve beyin kök hücreleri için sitolitiktir. Lokalizasyon ve virüsten hasar görmüş sinir hücrelerinin sayısı paralizinin yayılma ve diğer nöronların yeniden innervasyonu ve yeniden yapılanmasını belirlemektedir. Poliodan ve ileri yaştan dolayı nöronların kombine şekilde kaybı hayatın ilerleyen yaşlarında **postpolio sendromu** denilen durumla sonuçlanabilir.

Orofarinks bölgesinden viral saçılma semptomlar başlamadan kısa bir süre önce saptanabilir, oysa bağırsaklardaki viral üretim ve saçılma humoral immün cevabın varlığında dahi 30 gün veya daha fazladır.



Şekil 56–4. Enterovirüs enfeksiyonun patogenezi. Enterovirüs tarafından enfekte hedef doku virüsünün neden olduğu hastalığı belirler. Coxsackie, koksakivirüs; echo, ekovirüs; HAV, hepatit A virüsü, polio, poliovirus; Rhino, rhinovirus.

Antikorlar, enterovirüslere karşı asıl koruyucu immün cevaptır. Sekretuvar antikorlar virüsün orofarinks ve mide-bağırsak sistemine yerleşmesine karşı ana koruyucudur ve serum antikorları hedef hücrelere viremik yayılmayı ve dolayısıyla hastalığı önlerler. Bir canlı aşı ile enfeksiyondan sonra antikor gelişiminin zamana göre gelişimi şekil 56-10'da sunulmuştur.

Hücresel immünite, genellikle hastalıktan korumaz fakat patogenezde bir rol oynayabilir. Hepatit A virüsü hariç tutulduğunda T hücreleri hastalığın iyileşmesinde ve patogenezde önemlidir. Deneysel çalışmalarda T hücrelerinin de farelerde koksaki B virüsü ile indüklenmiş miyokarditin patogenezine katkıda bulunduğu gözlenmiştir.

Kutu 56-3. Pikornavirüsler ve Hastalık Mekanizmaları

Enterovirüsler orofarinks, bağırsak mukozası veya üst solunum yoluyla girerler ve alttaki lenfatik dokuyu enfekte ederler; rhinovirüsler üst solunum yolu ile sınırlıdır.
Serumda antikor yokluğunda, bir reseptör taşıyan hedef doku hücresi tarafından viremi ile enterovirüs yayılır
Farklı reseptörlere farklı picornavirus'ler bağlanır, birçoğu immünglobulin üst familya üyelerindendir (örn, ICAM-1).
Enfekte hedef doku sonraki hastalığı belirler
Viral bağışıklıktan ziyade, genellikle patolojik etkileri hastalık belirtilerinin oluşmasından sorumludur.
Salgısal antikor yanıtı ancak enfeksiyonu başlatmasını geçici olarak önleyebilir
Serum antikorları viremi yoluyla hedef dokuya belirtilerin yayılmasını önler
Enterovirus dışkıda uzun süre atılabilir
Enfeksiyon genellikle asemptomatiktir ya da hafif, grip benzeri veya üst solunum yolu hastalığına neden olur.

Epidemiyoloji

Enterovirüsler sadece insanda patojendirler (Kutu 56-4). Bu virüsler adından da anlaşılacağı üzere **fekal-oral** yol ile yayılmaktadır. **Asemptomatik yayılma**, virüsün bulunduğu çevrede bir aydan fazla görülebilir. Düşük hijyen şartları ve kalabalık yaşam virüslerin yayılmasını hızlandırır (Şekil 56-5). Su kaynaklarının kanalizasyon ile bulaşı enterovirüs epidemileriyle sonuçlanabilir. Enterovirüs hastalığının salgınları okullarda ve kreşlerde görülür. Yaz ayları hastalığın görüldüğü ana mevsimdir. koksakivirüsler ve ekovirüsler aerosol damlacıkları ile yayılabilir ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler.

Polio aşılarının başarısıyla vahşi-tip poliovirüs dünyanın tamamından değil ama batı yarım kürenin çoğundan elimine edilmiştir (Şekil 56-6). Paralitik polio Afganistan, Pakistan, Hindistan ve Nijerya'da endemik Afrika'da ise yaygın olarak görülmektedir. Vahşi-tip polio, aşının elde edilemediği

Kutu 56-4. Enterovirüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Hastalığın doğası belirli enterovirüs ve kişinin yaşı ile ilişkilidir
Enfeksiyon genellikle viral saçılma ile birlikte ve asemptomatiktir
Viryon çevre koşullarına dayanıklıdır (deterjanlar, asit, kurutma, hafif kanalizasyon arıtması ve ısı)

Bulaş

Fekal-oral yol: kötü hijyen, kirli bezler (özellikle çocuk bakım merkezleri)
Kontamine yiyecek ve suların alınması
Bulaşmış eller ve eşyalar ile temas
Bulaşmış aerosollerin solunması

Kimler Risk Altındadır?

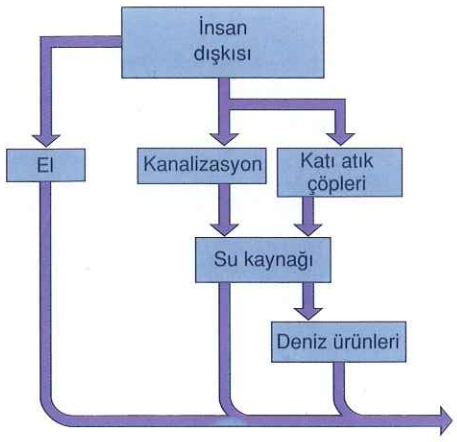
Küçük çocuklar: polio için risktedir (asemptomatik veya hafif hastalık)
Büyük çocuklar ve yetişkinler: polio için risktedir (asemptomatik - paralitik hastalık)
Yenidoğanlar: Ciddi koksakivirüs ve enterovirüs hastalığı için en yüksek risk altında olan gruptur.

Coğrafya/Mevsim

Virüsler dünya çapında yaygındır; vahşi-tip polio aşılama programları nedeniyle neredeyse gelişmiş ülkelerde eradikedir.
Hastalık daha çok yaz aylarında sık

Kontrol Yöntemleri

Polio (çocuk felci) için, canlı oral polio aşısı (OPV, trivalan) veya inaktif trivalan çocuk felci aşısı (IPV) verilmesi
Diğer enterovirüsler için bir aşı yoktur; iyi hijyen yayılmayı sınırlar

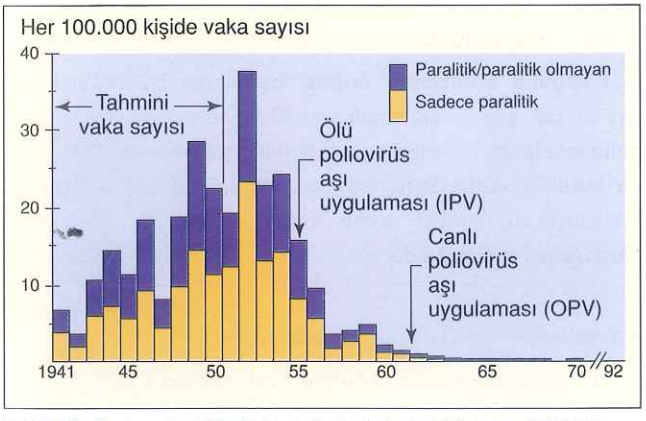


Şekil 56–5. Enterovirüslerin bulaşı. Kapsid yapısı hafif kanalizasyon arıtmasına, tuzlu su, deterjanlar ve sıcaklık değişikliklerine dirençlidir. Bu da virüslerin fekal-oral yol, kontamine eşyalar ve eller ile bulaşını sağlar.

topluluklarda ve aşılamaya karşı katı dini inanışların ve öğretilerin olduğu toplumlarda görülmektedir. Az ama anlamlı sayıda aşıya bağlı vakalar canlı virüs aşılarındaki vahşi tipe dönme ve nörovirülans kazanması sonucu oluşmaktadır. Bu gelişme inaktive çocuk felci aşısı kullanımını teşvik yönünde bir değişikliğe yol açmıştır. Poliovirüsler en sık yaz ve bahar aylarında yayılır.

Paralitik polio orta sınıfın bir hastalığı olarak kabul edilir. Çünkü iyi hijyen koşulları çocukluk çağının geç dönemine, adölesan dönem ve yetişkin döneme kadar virüse maruz kalmayı geciktirebilir. Erken çocukluk döneminde enfeksiyon genellikle asemptomatik veya çok hafif hastalık şeklinde sonuçlanır.

Poliovirüs enfeksiyonu gibi, koksaki A virüsü hastalığı genellikle yetişkinlerde çocuklardan daha şiddetli olmaktadır. Ancak, koksaki B virüsü ve bazı ekovirüsler (özellikle ekovirüs 11) özellikle bebekler için zararlı olabilir.



Şekil 56–6. Amerika Birleşik Devletleri'nde Polio Sıklığı. inaktif (ölü) poliovirus aşısı (IPV) 1955 yılında ve oral (canlı) poliovirus aşısı (OPV) 1961 ve 1962 yılında piyasaya sürüldü. Vahşi-tip çocuk felci Amerika Birleşik Devletleri'nde eradike olmuştur. *(Centers for Disease Control and Prevention: Immunization Against Disease: 1972. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1973 izniyle.)*

Klinik Sendromlar

Enterovirüslerle oluşturulan klinik sendromlar bazı faktörlere bağlıdır: (1) viral serotip, (2) enfeksiyon dozu, (3) organ tropizmi, (4) giriş kapısı, (5) hastanın yaşı, cinsi, sağlık durumu ve (6) gebelik (Tablo 56-1). Enterovirüs hastalığının kuluçka süresi 1-35 gün arasında, virüse, hedef dokuya ve kişinin yaşına bağlı olarak değişir. Virüsler ağız ve solunum yolları bölgelerini etkiler ve kısa kuluçka dönemleri vardır.

Poliovirüs Enfeksiyonları

Vahşi-tip çocuk felci enfeksiyonları çocuk felci aşılarının başarısı nedeniyle nadirdir (Şekil 56-6). Bununla birlikte daha önce belirtildiği gibi, ancak aşıyla ilişkili polio vakaları görülmektedir ve bazı toplumlar halen aşılanmadığı için risk altındadır. Poliovirüs, enfeksiyonun ilerlemesine bağlı olarak aşılanmamış kişilerde aşağıdaki dört kliniğe neden olabilir (Şekil 56-7)

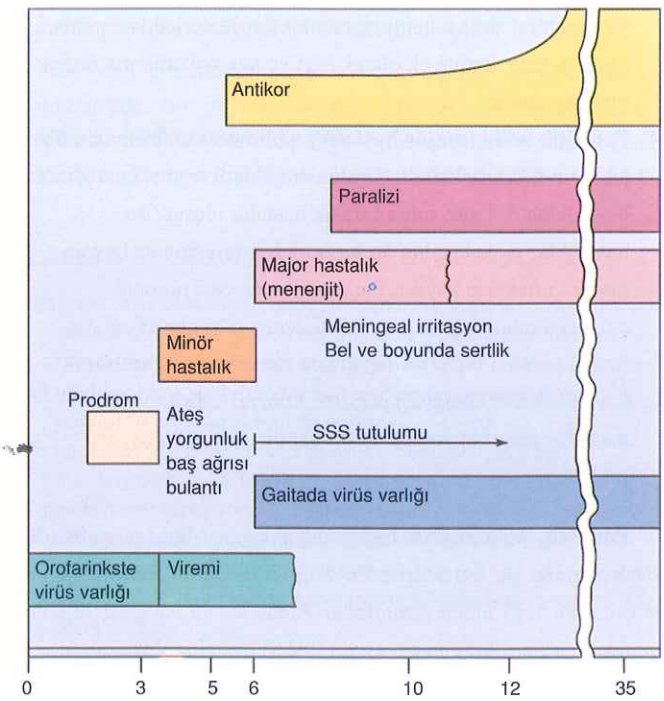
1. **Asemptomatik hastalık**, viral enfeksiyon orofarinks ve bağırsaklarda sınırlıdır. Poliovirüs enfeksiyonlarının en az %90'ı asemptomatiktir.
2. **Abortif poliomiyelit, minör hastalık,** enfekte kişilerin yaklaşık %5'inde oluşan bir nonspesifik ateşli hastalıktır. Ateş, baş ağrısı, kırıklık, boğaz ağrısı ve kusma maruz kalmadan sonraki 3-4 gün içinde görülür.
3. **Nonparalitik poliomiyelit** veya **aseptik menenjit** poliovirüs enfeksiyonu olan hastaların %1- %2'sinde oluşur. Bu hastalık, virüs santral sinir sistemi ve menenkslerde ilerledikçe minör hastalık belirtilerine ek olarak ağrı ve kas spazmlarına neden olabilmektedir.
4. **Paralitik polio (majör hastalık)**, poliovirüs enfeksiyonu olan kişilerin %0,1-%2'sinde görülür ve şiddetli sonuçlanır. Minör hastalıktan 3-4 gün sonra bifazik hastalık oluşur. Bu hastalıkta, virüs kandan **ön boynuz hücrelerine** ve beynin motor korteksine yayılır. Paralizinin derecesi nöronal enfeksiyonun yaygınlığına ve etkilenen nöronlara bağlıdır. Spinal paralizi bir veya daha fazla ekstremiteyi içerebilir, halbuki bulbar (kranyal) paralizi; kranyal sinirlerin ve medullar respiratuvar merkezin paralizisi kombinasyonu şeklindedir.

Paralitik poliomiyelit hiçbir duyu kaybı olmadan asimetrik flask paralizi ile karakterizedir. Poliovirüs tip 1 paralitik polio vakalarının %85'inden sorumludur. Atenü aşı virüsü tip 2 ve 3'ün yeniden virülans kazanması aşıyla ilişkili hastalık oluşturabilir.

Paralizilerin derecesi, birkaç kas grubundan (örneğin, bir bacak) komple dört ekstremiteyi içeren komple gevşek felce kadar değişebilir. Felç, sonraki birkaç gün içinde tam iyileşmeyle

Tablo 56-1. Majör Enterovirüs Gruplarıyla İlişkili Özet Klinik Sendromlar

Sendrom	Olay	Poliovirüsler	Koksaki A Virüsleri	Koksaki B Virüsleri	Ekovirüsler
Paralitik hastalık	Sporadik	+	+	+	+
Ensefalit, menenjit	Salgınlar	+	+	+	+
Kardit	Sporadik		+	+	+
Neonatal hastalık	Salgınlar			+	+
Plörodinya	Salgınlar			+	
Herpanjin	Yaygın		+		
El-ayak ve ağız hastalığı	Yaygın		+		
Döküntülü hastalık	Yaygın		+	+	+
Akut hemorajik konjonktivit	Salgın hastalıklar		+		
Solunum yolu enfeksiyonları	Yaygın	+	+	+	+
Tanımlanmamış ateş	Yaygın	+	+	+	+
İshal, mide-bağırsak hastalığı	Nadir				+
Diyabet, pankreatit	Nadir			+	
Orşit	Nadir			+	
İmmün yetmezliği olanlarda hastalık	—	+	+		+
Konjenital anomaliler	Nadir		+	+	



Şekil 56–7. Poliovirüs enfeksiyonunun İlerlemesi. Enfeksiyon asemptomatik olabildiği gibi majör veya minör hastalığa da ilerleyebilir. SSS, santral sinir sistemi.

sonuçlanabileceği gibi kalıcı felç veya ölüme de neden olabilir. İyileşmelerin çoğu ilk 6 ay içinde görülür, komple remisyon için 2 yıla kadar süren olgular da vardır.

Bulbar poliomiyelit daha şiddetli olabilir, yutak borusu, ses telleri ve solunum kaslarını içerebilir ve hastaların %75'inde ölümle sonuçlanabilir. Demir akciğerler, dış solunumu sıkıştırmak için sağlanan odalar, 1950'li yıllarda bu tür çocuk felci olan hastalarda solunuma yardımcı olmak için kullanılmıştır. Aşı programlarından önce, demir akciğerler çocuk hastanelerinin koğuşlarını doldururdu.

Postpolio sendromu, orijinal hastaların %20-80'inde ve hayatın çok geç dönemlerinde (30-40 yıl sonra) oluşabilecek bir polio sekelidir. Etkilenen kişinin başlangıçta etkilenen kaslarında bir bozulma vardır. Poliovirüs şu anda yoktur, ama başlangıçta etkilenen sinirlerdeki nöron kaybı sonucu bu sendromun oluştuğuna inanılmaktadır.

Koksakivirüs ve Ekovirüs Enfeksiyonları

Çeşitli klinik sendromlar ya koksakivirüs veya ekovirüs (örneğin, aseptik menenjit) ile oluşabilmektedir ancak belli bazı hastalıklar özellikle koksakivirüsler ile ilişkilidir. Koksaki A virüs hastalıkları veziküler lezyonlar (örneğin, herpanjin) ile ilişkiliyken, Koksaki B virüsleri **(B: body, *vücut*)** en sık miyokardit ve plörodinya ile ilişkilidir. Koksakivirüsler de polio benzeri paralitik hastalığa

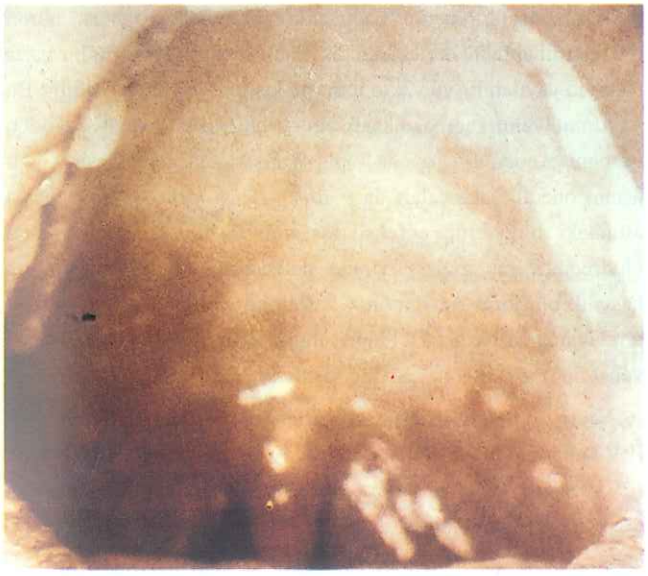
Klinik Olgu 56–1. Koksaki A virüsünden Polio-Benzeri Hastalık

Yoshimura ve Kurashige (Brain Dev 20:540-542, 1998) tarafından bildirilen 4 yaşında çocuk, karın ağrısı, şişmiş karın, idrar yapmada ve yürümede yetersizlik şikayetleriyle hastaneye başvurdu. Tüm karın refleksleri gitmişti, mesane ve rektal fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Ağrı ve sıcaklık hissi normaldi. BOS'ta hücre sayısında artış (393 hücre/mm^3) görüldü,%95'i nötrofil ve % 5'i lenfosit idi. BOS protein ve glukozu normal değerler içindeydi. Serolojik analiz poliovirus, ECHO ve Koksaki virüs türleri (A4, A7, A9, B1, B5) ve polio benzeri paralitik hastalığa neden olan virüs negatifti. Koksaki A10 için antikor akut faz sırasında (titresi = 128) ve 4 hafta sonra (titresi = 32) saptandı. Kabulden üç hafta sonra, tekrar yürümeye başladı, kabulden 3 ay sonra bile güçlü ama hafif mesane ve rektum disfonksiyonu kaldı. Polio için rutin bağışıklama dünyanın çoğu bölgelerinde doğal çocuk felci hastalığını ortadan kaldırmıştır. Polio benzeri hastalık diğer pikornavirüsler ile oluşabilir ve polionun aşıyla ilişkili suşları mutasyona neden olabilir.

neden olabilir (Klinik Olgu, 56-1 gibi). Enfeksiyonun en yaygın şekli, zayıf belirtilerle hafif bir üst solunum yolu veya grip benzeri bir hastalığın olmasıdır.

Herpanjin, çeşitli tipte Koksaki A virüsleri tarafından oluşturulan ve herpesvirüs enfeksiyonu ile ilişkili olmayan bir tablodur. Bu hastalık, ateş, boğaz ağrısı, iştahsızlık, yutma sırasında ağrı ve kusma ile karakterizedir. Klasik bulgu yumuşak damak ve küçük dil civarında veziküler tarzda ülsere lezyonlardır (Şekil 56-8). Az olarak lezyonlar sert damağı da etkiler. Virüs lezyonlardan veya dışkıdan izole edilebilir. Hastalık kendi kendini sınırlayabilir ve sadece semptomatik tedavi yönetimi gerektirir.

El-ayak ve ağız hastalığı, bir veziküler ekzantemdir ve genellikle koksakivirüs A16 neden olur. Hastalığın adından da



Şekil 56–8. Herpanjin. Karakteristik ayrık veziküller ön bademcik kaidesinde görülmektedir. *(Dr. GDW McKendrick. Lambert HP, et al: Infectious Diseases Illustrated. London, Gower, 1982 izniyle.)*

Şekil 56–9. El-ayak ve ağız hastalığı Koksaki A virüs tarafından oluşur. Lezyonlar başlangıçta ağız boşluğunda ve 1 gün içinde avuç içi üzerinde ve burada görüldüğü gibi ayak tabanında gelişir. *(Habif TP: Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy, 3rd ed. St Louis, Mosby, 1996'den alınmıştır.)*

anlaşılacağı gibi bu enfeksiyonun temel özellikleri el, ayak, ağızda ve dilde veziküler lezyonlar oluşmasıdır (Şekil 56-9). Hafif ateş mevcut olup birkaç gün içinde hastalık geçer.

Plörodinya (Bornholm hastalığı), şeytan gribi olarak da bilinir ve hastalarda ateş ve ızdıraplı olabilen ani başlangıçlı tek taraflı alt torasik ve plöritik göğüs ağrısı olan akut bir hastalıktır. Karın ağrısı ve hatta kusma da görülebilir ve ilgili tarafın kasları son derece hassas olabilir. Plörodinya ortalama 4 gün sürer fakat birkaç gün boyunca asemptomatik durumdan sonra relaps olabilir. Koksaki B virüsü etken ajandır.

Miyokard ve **perikard enfeksiyonları.** Koksaki B virüsü nedeniyle oluşan bu enfeksiyonlar sporadik olarak büyük çocuklar ve yetişkinlerde görülür ancak yeni doğanlarda daha tehlikelidir. Bu enfeksiyon bulunan yeni doğanlarda ateşli hastalık, ani ve açıklanamayan kalp yetmezliği başlangıcı vardır. Siyanoz, taşikardi, kardiyomegali ve hepatomegali görülür. Miyokarditli hastalarda elektrokardiyografik değişiklikler bulunur. Enfeksiyonla ilişkili mortalite yüksek olup otopside genellikle beyin, karaciğer ve pankreas da dahil olmak üzere diğer organ sistemlerinin tutulumunu ortaya koyan veriler bulunur. Akut benign perikardit genç yetişkinleri etkiler ama yaşlı insanlarda da görülebilir. Semptomlar ateşli miyokard enfarktüsününkine benzemektedir.

Viral (aseptik) menenjit, baş ağrısı ve ense sertliği gibi meningeal tahriş belirtilerinin eşlik ettiği akut ateşli bir hastalıktır. Enteroviral menenjitli hastalarda peteşi veya döküntü oluşabilir. Hastalık ensefalit (meningoensefalit) ile birlikte değilse ve hasta 1 yaşın üzerindeyse genellikle sekelsiz iyileşir. Pikornavirüs menenjit salgınları (ekovirüs 11) her yıl yaz ve sonbahar döneminde ortaya çıkar.

Ateş, döküntü ve **yaygın soğuk algınlığı belirtileri,** ekovirüs veya koksakivirüsle enfekte hastalarda oluşabilir. Döküntü

genellikle makülopapülerdir ama bazen peteşiyal hatta veziküler olabilir. Peteşiyal tip erüpsiyon meningokoksemiden farklıdır. Enteroviral enfeksiyonun belirtileri çocuklarda meningokoksemiden daha az yoğun bulunmaktadır. Koksakivirüs A21 ve A24 ve ekovirüs 11 ve 20, rinovirüsünki gibi belirtilerle seyreden soğuk algınlığına neden olabilir.

Diğer Enterovirüs Hastalıkları

Enterovirüs 70 ve koksakivirüs 24'ün bir türevi son derece bulaşıcı göz hastalığı olan **akut hemorajik konjonktivit** ile ilişkilidir. Enfeksiyon subkonjonktival kanamalar ve konjonktivite neden olur. Hastalığın 24 saatlik bir kuluçka dönemi vardır ve 1 veya 2 hafta içinde iyileşir. Koksaki B virüsü ve ekovirüsün bazı suşları transplasental olarak fötüse geçebilir. Fötüsün veya infantın bu yolla veya başka bir yoldan enfeksiyonu şiddetli dissemine hastalık oluşturabilir. Koksaki B virüsü enfeksiyonlarının pankreasın Langerhans adacıklarının hasarı sonucu oluşan insülin-bağımlı diyabeti oluşturduğundan şüphelenilmektedir.

Laboratuvar Tanı

Poliovirüs veya enterovirüs aseptik menenjitinde beyin omurilik sıvısında (BOS), ağırlıklı olarak lenfositik pleositozis vardır (25-500 hücre/mm^3). Bakteriyel menenjitin tersine, viral menenjitte BOS'ta nötrofiller yoktur ve glikoz düzeyi genellikle normal veya biraz düşüktür. BOS protein düzeyi normaldir veya biraz yüksektir. BOS nadiren virüs yönünden pozitiftir.

Kültür

Poliovirüsler, hastanın boğazından hastalığın ilk birkaç günü boyunca, dışkıdan 30 gün boyunca, BOS'tan nadiren izole edilebilir. Virüs, maymun böbrek doku kültüründe iyi ürer. Koksakivirüsler ve ekovirüsler genellikle enfeksiyon sırasında boğaz ve gaitadan ve sıklıkla menenjitli hastalarda BOS'tan izole edilebilir. Miyokarditli hastalardan nadiren virüs izole edilmiştir, çünkü ilk enfeksiyondan birkaç hafta sonra belirtiler görülmektedir. Koksaki B virüsü, primer maymun veya insan embriyo böbrek hücrelerinde üretilebilir. Koksaki A suşlarının çoğu doku kültüründe üremez ancak süt emen farelerde üreyebilir.

Genom ve Seroloji Çalışmaları

Enterovirüsün kesin tipi spesifik antikor ve antijen testleri kullanılarak (örneğin, nötralizasyon, immünfloresan, enzim-immunosorbent test) belirlenebilir veya revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile spesifik viral RNA tespit edilebilir. Klinik örneklerde RT-PCR uygulaması, bir infantta ekovirüs 11 menenjiti ve de diğer pikornavirüs hastalıkları tanısının teyidi için hızlı ve rutin bir yöntem haline gelmiştir. Serolojide spesifik immünglobulin (Ig M) saptanması veya akut hastalık süresi ile iyileşme süresi arasındaki antikor titresinde dört katlık artış bulunması enterovirüs enfeksiyonunu onaylamak için kullanılır. Pek çok serotipinden dolayı, bu yaklaşım ekovirüs ve koksakivirüs şüphesinin doğrulanmasında pratik değildir.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Yeni bir antiviral ilaç olan pleconaril sınırlı olarak kullanılabilir. İlaç pikornavirüsün hücreye penetrasyonunu engeller. Enfeksiyonun erken fazında uygulanmalıdır.

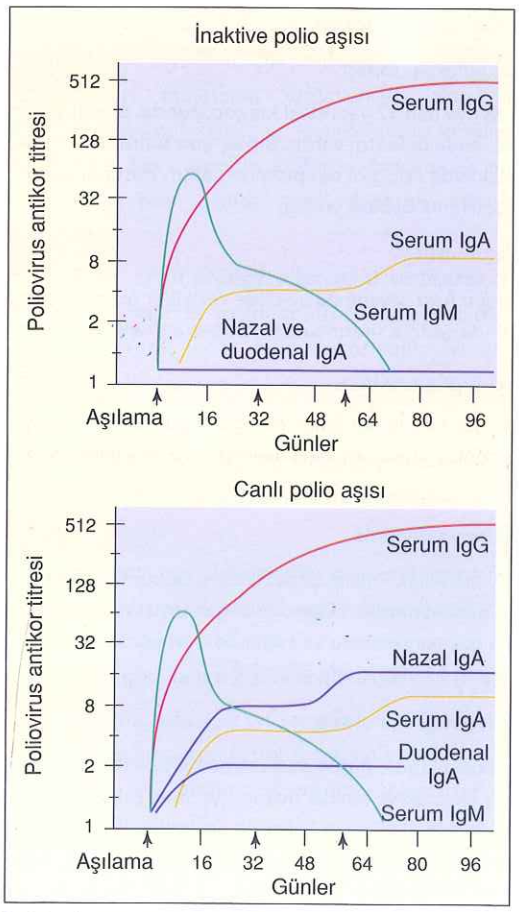
Paralitik poliomiyelitin önlenmesi modern tıbbın bir zaferidir. Vahşi tip poliovirüs enfeksiyonları, 1979'a gelindiğinde ABD'de kaybolmuştur. Polio vakalarının sayısı, aşı öncesi 21.000'den her yıl azalarak, 1977'de aşısızlarda 18 hastaya düşmüştür. Çiçek gibi, polio (çocuk felci) da ortadan kaldırılması için hedef olmuştur. Az gelişmiş ülkelere sağlık hizmeti daha zordur ve bu nedenle, hâlâ Afrika, Orta Doğu ve Asya'da vahşi tip viral hastalıkların varlığı devam etmektedir. Çocuk felci aşısının toplum tarafından kabulü, yanlış bilgilendirme, yanlış anlama ve siyasi baskılardan dolayı Afrika ve dünyanın diğer bölgelerinde sınırlıdır. Hedefe ulaşmak için dünya çapında aşılama programları geliştirilmiştir.

Poliovirüs aşısı iki türdür (1) Jonas Salk tarafından geliştirilen **inaktif polio aşısı (IPV)** ve (2) Albert Sabin tarafından geliştirilen, **canlı zayıflatılmış (atenü) oral polio aşısı (OPV)**. Her iki aşı, polionun üç suşunu içermektedir, nispeten ucuzdur ve koruyucu antikor yanıtı oluşturmaktadır (Şekil 56-10). IPV'nin etkinliği 1955 yılında kanıtlanmış oldu, ancak oral aşı ucuz, uygulaması kolay ve yaşam boyu bağışıklık oluşturduğu için onun yerini almıştır (Tablo 56-2).

OPV, insan veya maymun hücre kültürlerinde pasajla **zayıflatılmıştır (atenü**, yani daha az virulan). Atenüasyon sonrası bu virüs orofarinks ve bağırsakta çoğaltılabilir ancak nöron hücrelerini enfekte etmemektedir. Canlı aşı suşu karışımı bir hafta dışkıyla yayılabilir ve yakın temasla kişilere yayılmış olabilir. Bu yayılma yakın temastaki kişileri bağışıklar veya yeniden immünize eder. Bu sayede toplu bağışıklama gerçekleşir. Canlı aşının önemli sakıncaları da vardır: (1) aşı virüsü immün baskı altındaki bireylerde enfeksiyona yol açabilir ve (2) virüsün öldürücü formuna geri dönme potansiyeli nedeniyle paralitik hastalık oluşturabilir. Paralitik hastalığın sıklığının her 4 milyon doz uygulama başına 1 olduğu tahmin edilmektedir (bu oran 100 vahşi tip poliovirüs ile enfekte kişide ise 1'dir).

Vahşi-tip poliovirüsün yokluğunda, rutin aşılama için önerilen IPV kullanımıdır. Çocuklar 2. ay, 4. ay ve 15. ayda ve 4-6 yaşında IPV olacaktır. Alternatif olarak, IPV uygulamasının ilk iki dozunu takiben OPV uygulanabilir.

Koksakivirüs veya ekovirüs için aşı yoktur. Bu virüslerin yayılması, hijyen ve yaşam koşullarında iyileştirmeler ile azaltılabilir.



Şekil 56–10. İnaktif polio aşısının kas içi uygulamasına ve oral canlı aşıya karşı serum ve salgısal antikor yanıtı. Canlı çocuk felci aşısı ile indüklenen salgısal IgA varlığına dikkat. *(Ogra P, et al: Rev Infect Dis 2:352-369, 1980. Copyright 1980, University of Chicago Press'den yeniden çizilmiştir.)*

Rinovirüsler

Rinovirüsler **soğuk algınlığı** ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Bu tür enfeksiyonlar kendini sınırlar ve ciddi bir hastalık nedeni olmaz. Rinovirüsün 100'den fazla serotipi tespit edilmiştir. Rinovirüslerin en az %80'ininde bazı koksakivirüsler tarafından kullanılan ortak bir reseptör vardır. Bu reseptör ICAM -1 (immünglobulin üst familya üyesi) olarak tanımlanmıştır, epitel fibroblast ve B-lenfoblastoid hücreleri üzerinde eksprese edilir.

Patogenez ve İmmünite

Enterovirüslerin aksine, rinovirüsleri **gastrointestinal sistem içinde üretemeyiz** (Kutu 56-3). Ayrıca, **33°C'de en iyi,** bu nedenle nazal mukozanın soğutucu çevresinde üremeyi yeğlerler. Enfeksiyon küçük bir bulaşıcı viral partikül tarafından başlatılabilir. Hastalığın piki sırasında, burun salgıları mililitre başına 500-1000 bulaşıcı viryon konsantrasyonu içerir. Virüs burun, ağız veya göz yoluyla girer ve boğaz dâhil üst solunum yolu enfeksiyonu olarak başlar. Çoğu viral replikasyon başlangıçta burunda görülür ve belirtilerin şiddeti viral saçılmanın zamanı ve virüsün miktarı (titresi) ile ilişkilidir. Enfekte hücreler bradikinin ve histamin salgılayarak burun akıntısına neden olur.

İnterferon, enfeksiyona yanıt olarak üretilir ve enfeksiyonun ilerlemesini sınırlayabilir ve belirtilerin oluşmasına katkıda bulunur. İlginç olarak, inflamasyon sırasında sitokinlerin serbest kalmasıyla ICAM-1 viral reseptörlerinin ekspresyonu güçlendirilerek virüsün yayılması teşvik edilebilmektedir.

Rinovirüslere karşı immünite geçicidir ve virüsün çok sayıda serotipi nedeniyle sonraki enfeksiyonu önlemek olası değildir. Her iki nazal salgısal IgA ve serum IgG antikoru, birincil rinovirüs enfeksiyonun indüklenmesiyle oluşur ve enfeksiyonun ilk

Tablo 56-2. Çocuk Felci Aşıları Avantajları ve Dezavantajları

Aşı	Avantajları	Dezavantajları
Canlı (oral polio aşısı)	Etkili Ömür boyu bağışıklık Doğal enfeksiyon benzeri salgısal antikor yanıtının uyarılması Zayıflatılmış virüsün yayılımı sonucu indirekt yolla bağışıklama (kitle bağışıklama) Ucuz ve uygulaması kolay Hatırlatıcı aşı tekrarına gerek yok	Aşı uygulananlarda ve temastaki kişilerde aşıya bağlı aşı-ilişkili poliomiyelit riski, kendi rızaları olmadan temastaki kişilere aşının yayılması İmmün yetmezliği olan hastalara uygulanması güvenli değil
İnaktif çocuk felci aşısı	Etkili Taşıma ve depolama sırasında stabildir İmmün yetmezliği olan hastalarda güvenli bir yöntem Aşıyla ilişkili hastalıklar için riski yok	Salgısal antikorun indüksiyonu zayıf Hatırlatıcı aşı ömür boyu bağışıklık için gerekli Steril şırıngalar ve iğneler gerektirir Enjeksiyon oral yoldan daha acılıdır Canlı aşıya göre daha yüksek oranda toplum bağışıklama düzeyleri gerekli

haftasında tespit edilebilir. Salgısal IgA yanıtı hızlı bir şekilde oluşur ve bağışıklık enfeksiyondan yaklaşık 18 ay sonra azalmaya başlar. Hücresel bağışıklığın, rinovirüs enfeksiyonunun kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir.

Epidemiyoloji

Rinovirüsler, tüm üst solunum yolu enfeksiyonlarının en az yarısına neden olurlar (Kutu 56-5). Soğuk algınlığı belirtilerine neden olabilen diğer ajanlar da vardır: enterovirüsler, koronavirüsler, adenovirüsler ve parainfluenza virüsler. Rinovirüslerin bulaşı için iki mekanizma vardır: aerosoller ve kontamine eller veya cansız nesneler ile bulaş. Bulaşın en yaygın şekli kişiden kişiye temas ile yayılmadır ve eller en büyük rolü oynayan vektördür. Bu zarfsız virüsler son derece kararlıdır (stabil) ve bazı nesneler üzerinde saatlerce canlı kalabilirler.

Rinovirüsler, enfekte kişilerin yalnızca yarısını klinik olarak hasta ederler. Asemptomatik kişiler de daha az olsa bile virüs bulaştırabilirler.

Rinovirüsün oluşturduğu "soğuk algınlığı" genellikle erken güz ve geç bahar aylarında ılıman iklimlerde yaşayan insanlarda meydana gelmektedir. Bu, virüste herhangi bir değişiklikten ziyade sosyal olayları (okul ve bakım evlerine dönmek gibi) yansıtmaktadır.

Enfeksiyon oranları en yüksek bebek ve çocuklarda görülmektedir. 2 yaşından küçük çocuklar soğuk algınlığını aileleri ile birlikte paylaşırlar. İkincil enfeksiyonlar aile üyelerinin yaklaşık %50'sinde ve özellikle diğer çocuklarda oluşur.

Birçok farklı rinovirüs serotipi soğuk algınlığı mevsiminde bir toplumda bulunabilir ama baskın suşlar genellikle yeni tanımlanmış serotiplerdir. Bu model, influenza virüsünde görülene benzer aşamalı bir antijenik drift (mutasyon) varlığını gösterir.

Kutu 56-5. Rinovirüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler
Viryon kurutma ve deterjanlara dayanıklıdır Birden fazla serotip bağışıklamaya engel olmaktadır 33°C sıcaklıkta ve altında optimum replikasyon gerçekleşir
Bulaş
Bulaşmış eller ve eşyalar ile doğrudan temas Enfeksiyöz damlacıkların solunumu
Kimler Risk Altındadır?
Her yaştan insanlar
Coğrafya/Mevsim
Virüs dünya çapında bulunabilir Hastalık erken güz ve geç bahar aylarında yaygındır
Kontrol Yöntemleri
El yıkama ve kontamine olmuş nesnelerin dezenfekte edilmesi yayılmayı önlemeye yardımcıdır

Kutu 56-6. Klinik Özetler

Hastalık/Viral Faktörler
Polio: Kenya'dan 12 yaşındaki kız çocuğunda, boyun ve baş ağrısı, ateş, mide bulantısı vardır. Birkaç gün sonra halsizlik ve bacaklarda felç gibi semptomlar gelişir. Hastada polio bağışıklama öyküsü yoktur
Koksaki A Virüs
Herpanjin: Ağız tavanında ve dilde veziküler lezyonlar, hasta 7 yaşında, yutma sırasında ağrı, boğaz ağrısı ve ateşi var
Koksaki B *(B Body)* Virüs
Plörodinya: 13 yaşında erkek çocuğu, 4 gündür süren baş ağrısı, yorgunluk ve kas ağrısına ilave ateş ve ile şiddetli göğüs ağrısı var
Koksaki veya Ekovirüs
Aseptik menenjit: 7 aylık bebekte ateş, döküntü ve ense sertliği var. Beyin omurilik sıvısından alınan örnekte lenfositler var, ama glikoz normaldir ve hiçbir bakteri görülmemiştir. Tam iyileşme 1 hafta içinde olur.
Soğuk Algınlığı (Rinovirüs)
25 yaşındaki kişide, düşük dereceli ateşle birlikte burun akıntısı, hafif öksürük ve kırıklık gelişir. İşyerinde çalışan arkadaşında da son birkaç gün için benzer belirtiler olmuştur

Klinik Sendromlar (Kutu 56-6)

Rinovirüsün neden olduğu soğuk algınlığı belirtileri, diğer viral solunum patojenlerinin (örneğin, enterovirüsler, paramiksovirüsler, koronavirüsler) neden olduklarından kolayca ayırt edilemez. Bir üst solunum yolu enfeksiyonu genellikle hapşırma ile başlar ve bunu rinore (burun akıntısı) izler. Rinore artar ve daha sonra burun tıkanıklığı belirtileri eşlik eder. Hafif boğaz ağrısı da görülür, birlikte baş ağrısı ve kırıklık olabilir, ancak genellikle ateş yoktur. Hastalık 3-4 günde pik yapar, ama öksürük ve burun belirtileri 7-10 gün veya daha uzun süre devam edebilir.

Laboratuvar Tanı

Soğuk algınlığının klinik sendromu genellikle karakteristiktir bundan dolayı laboratuvar tanı gereksizdir. Virüs burun yıkamalarından elde edilebilir. Rinovirüsler insan diploid fibroblast hücrelerinde (örneğin, WI-38) 33°C'de üretilebilmektedir. Virüs tipik sitopatolojik etkisi ve asit ortama dayanıksızlığının gösterilmesi ile tanımlanabilir. Serotiplendirmeye nadiren ihtiyaç duyulur fakat özgül nötralizan serum havuzlarının kullanımı ile yapılabilir. Rinovirüs enfeksiyonlarında serolojik testlerin performansı pratik değildir.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Soğuk algınlığı için birçok ilaçlar vardır. Burun vazokonstrüktörleri rahatlama sağlayabilir, ama bunların kullanımı "rebound konjesyon" ve semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Sıcak hava teneffüs edilmesi, hatta sıcak bir tavuk çorbasının buharı bile aslında nazal drenajın arttırılmasına yardımcı olabilir.

Antiviral ilaçlar etkili değildir. Pleconaril ve benzer deneysel antiviral ilaçlar (örneğin arildone, rhodanine, disoxaril) 3-methylisoxazole grubu içerir ve reseptör-bağlayıcı kanyonun zeminine bağlanır ve virüsün enfeksiyon sırasındaki "soyunma" aşamasını bloke ederler.

Enviroxime, viral RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. ICAM-1 protein reseptör analoğu olan bir polipeptid de antiviral ilaç olarak denenmiştir.

İnterferonun intranazal alınmasıyla maruziyet sonrası kısa bir süre için enfeksiyon engellenebilir, ancak uzun süreli kullanımı (örneğin, "soğuk algınlığı" mevsimi boyunca) en az rinovirüs enfeksiyonu kadar kötü belirtilere neden olabilir.

Rinovirüs aşı programı için iyi bir aday değildir. Birden fazla serotip, rinoviral antijenlerde belirgin antijenik drift, salgısal IgA üretimi ihtiyacı ve antikor yanıtının geçiciliği aşıların geliştirilmesi için büyük sorunlar yaşatmaktadır. Ayrıca rinovirüsler önemli bir hastalığa sebep olmadıklarından aşının yarar-risk oranı çok düşük olacaktır. El yıkama ve kontamine nesnelerin dezenfeksiyonu virüsün yayılmasını önlemenin en iyi yoludur. Sitrik asit emdirilmiş virüsidal yüz bezleri de rinovirüs yayılımını sınırlayabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

6 yaşındaki bir kız çocuğu doktorun ofisine 16:30'da boğaz ağrısı olağandışı yorgunluk ve aşırı uyuklama haliyle getirildi. Ateşi 39°C idi. Sırtında hafif bir döküntü, boğaz ağrısı ve bademciklerinde şişlik vardı. Hastanın annesi çocuğun 22:30'da üç kez kustuğunu söyledi, aşırı uykuluydu ve uyanık ikende baş ağrısından yakınıyordu.

Doktor 23:30 da çocuğu muayene etti. Hasta letarjikti sadece başını çevirdiğinde uyanıyordu ve sırt ağrısından yakınıyordu. BOS, kırmızı kan hücreleri içermiyordu, 28 beyaz hücre/mm^3 mevcuttu, %50 polimorfonükleer nötrofil ve %50 lenfosit vardı. BOS glukoz ve protein düzeyleri normaldi ve BOS Gram boyamasında hiçbir bakteri görülmedi.

1. Bu vakadaki anahtar belirti ve bulgular nedir?
2. Ayırıcı tanı nedir?
3. Hangi belirti ve bulgular bir enterovirüs enfeksiyonundan sizi şüphelendirdi?
4. Tanı doğrulaması nasıl yapılır?
5. Enfeksiyonla ilgili en olası kaynak nedir?
6. Patogenez mekanizması ve hedef doku nedir?

Kaynakça

Ansardi D, et al: Poliovirus assembly and encapsidation of genomic RNA. Adv Virus Res 46:2-70, 1996.

Buenz EJ, Howe CL: Picornaviruses and cell death. Trends Microbiol 14:28-38, 2006.

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: Progress toward interruption of wild poliovirus transmission worldwide, January 2006-May 2007. Morb Mortal Wkly Rep 56(26):682-685, 2007.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Levandowski RA: Rhinoviruses. In Belshe RB (ed): Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1991.

McKinlay MA, et al: Treatment of the picornavirus common cold by inhibitors of viral uncoating and attachment. Ann Rev Microbiol 46:635-654, 1992.

Moore M, Morens DM: Enteroviruses including polioviruses. In Belshe RB (ed): Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1991.

Plotkin SA, Vidor E: Poliovirus vaccine-Inactive. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds): Vaccines, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Racaniello VR: One hundred years of poliovirus pathogenesis. Virology 344:9-16, 2006.

Robbins FC: The history of polio vaccine development. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds): Vaccines, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease. San Diego, Academic, 2002.

Sutter RW, et al: Poliovirus vaccine-Live. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds): Vaccines, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Tracy S, Chapman NM, Mahy BWJ: Coxsackie B Viruses (Curr Top Microbiol Immunol, vol 223. Berlin, Springer-Verlag, 1997.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

Wilfert CM, et al: Enteroviruses and meningitis. Pediatr Infect Dis 2:333-341, 1983.

Web Siteleri

Hendrickson CS, Sloan SB, Alsina-Gibert M, Llambrich-Mañes A: Enteroviral infections (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/derm/topic875.htm

Larry I, Lutwick LI, Bron Y: Picornavirus-overview (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic1831.htm

Picornaviridae online: Available at http://www.picornaviridae.com

Tolan RW, Jr, Nguyen NM, Korb JD: Rhinovirus infection (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/ped/topic2707.htm

57

Koronavirüsler ve Norovirüsler

Çeviren: Arzu Sayıner

Koronavirüsler

Koronavirüsler, elektron mikroskobu ile görüntülendiğinde viryonların güneş tacı (korona) benzeri (yüzey çıkıntıları) görüntüsü nedeniyle bu adı almışlardır (Şekil 57-1). Koronavirüsler, **soğuk algınlığının** en sık ikinci etkenidirler (ilk sırada rinovirüsler vardır). 2002'de Güney Çin'deki Guangdong eyaletinde **ağır akut solunum yetmezliği sendromu** ("severe acute respiratory syndrome", SARS) salgını başlamış, Hong Kong'a ve sonrasında tüm dünyaya yayılmıştır. Hastalığa bir koronavirüsün **(SARS-CoV)** yol açtığı gösterilmiştir. Elektron mikroskopisi bulguları koronavirüsleri, çocuk ve erişkinlerde gastroenterit ile de ilişkilendirmiştir.

Yapı ve Replikasyon

Koronavirüsler, en uzun pozitif (+) **RNA** genomuna sahip **zarflı viryonlardır.** Viryonlar 80-160 nm çapındadır (Kutu 57-1). Zarfın yüzeyindeki glikoproteinler, virüsün etrafında halo (korona) olarak görünen tokmak şekilli çıkıntılardır. Birçok zarflı virüsün aksine glikoproteinlerin oluşturduğu "korona", virüsün gastrointestinal sistem koşullarına dayanmasını ve fekal-oral yol ile yayılmasını sağlar.

Büyük, pozitif polariteli RNA genomu (27.000 ila 30.000 baz), N proteini ile helikal nükleokapsid oluşturacak şekilde ilişkilidir. Protein sentezi, togavirüslere benzer şekilde iki aşamada oluşur. Enfeksiyonda, genomdan bir poliprotein translasyonu gerçekleşir; bundan da kesilerek RNA'ya bağımlı RNA polimeraz [L(225 000 Da)] oluşur. Polimeraz, negatif polariteli kalıp RNA'yı oluşturur. Sonra, L proteini, kalıp RNA'yı kullanarak yeni genomlar çoğaltır ve viral proteinleri sentezletecek beş ila yedi **bağımsız haberci ribonükleik asit (mRNA)** yapar. Bağımsız mRNA'ların yapımı, viral genomlar arasında, genetik çeşitliliği destekleyecek şekilde rekombinasyonlara olanak sağlar.

Viryonlar, glikoprotein E1 (20.00 ila 30.000 Da), E2 (160.000 ila 200.000 Da) ve kor nükleoproteini [N(47.000 ila 55.000 Da)] içerir; bazıları ayrıca bir hemaglütinin-nöraminidaz [E3(120.000 ila 140.000 Da)] taşır. E2 glikoproteini, viral tutunmadan ve membran füzyonundan sorumludur ve nötralizan antikorların hedefidir. E1 glikoproteini, transmembran matriks proteinidir. Koronavirüslerin replikasyon şeması Şekil 57-2'de gösterilmiştir.

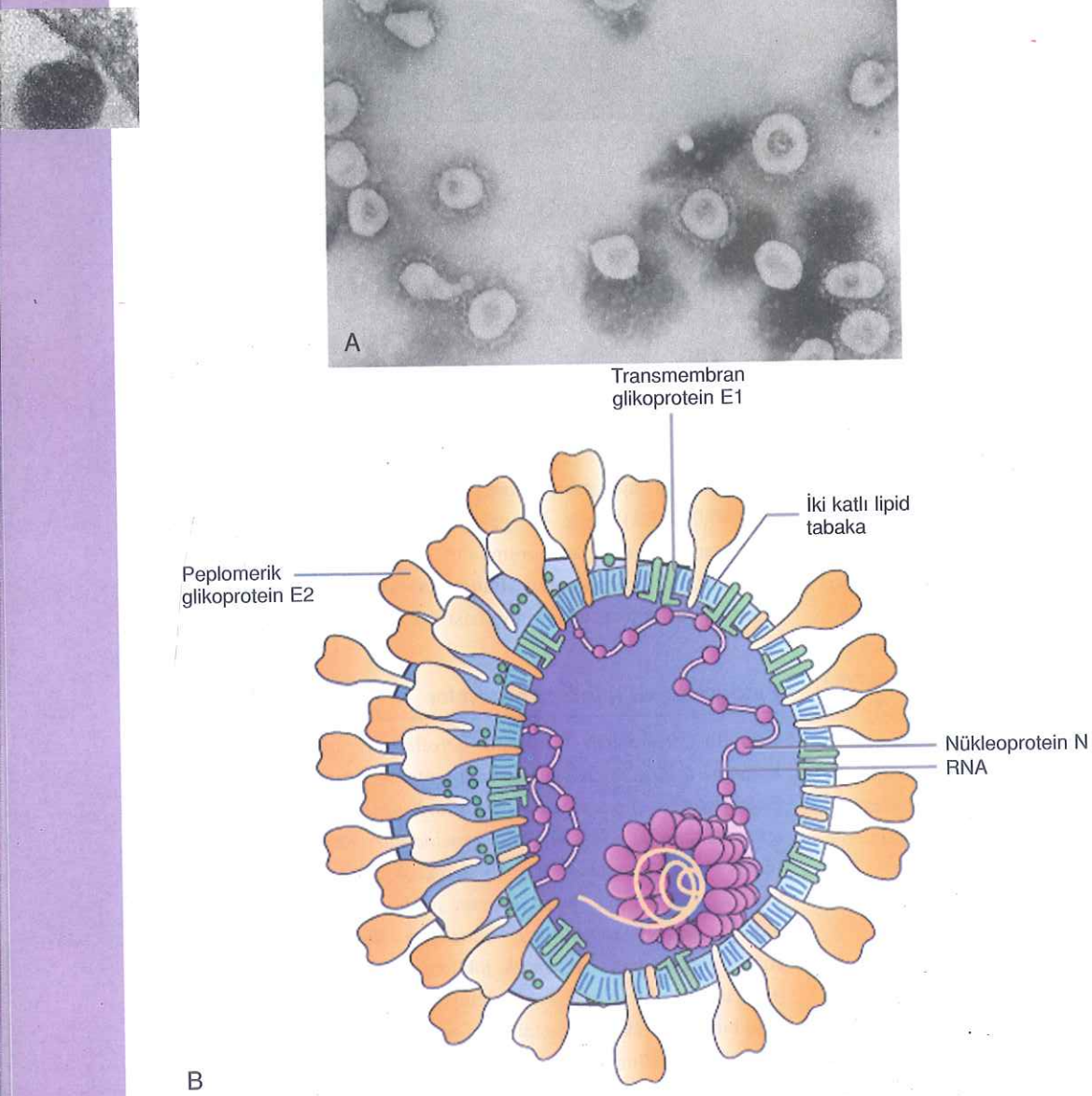
Patogenez ve Klinik Sendromlar

Gönüllü insanların solunum yollarına inoküle edilen koronavirüslerin epitel hücrelerini enfekte ettiği bulunmuştur. *Enfeksiyon üst olunum yollarında sınırlı kalır çünkü viral üreme için optimum ısı 33°C ila 35°C arasındadır* (Kutu 57-2). Virüs, büyük olasılıkla aerosol ve büyük damlacıklarla (ör: hapşırma) ile yayılmaktadır. Çoğu insan koronavirüsü, rinovirüslerin neden olduğu soğuk algınlığına benzeyen üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açar, ancak inkübasyon süresi daha uzundur (ortalama 3 gün). Enfeksiyon, astım ve bronşit gibi önceden var olan bir kronik akciğer hastalığının alevlenmesine yol açabilir ve nadir olarak pnömoni yapabilir.

Enfeksiyonlar, genellikle infant ve çocuklarda görülür. Koronavirüs hastalığı sporadik olarak veya kış-ilkbahar aylarında salgınlar şeklinde saptanır. Salgında genellikle bir suş baskındır. Serolojik çalışmaların sonuçlarına göre koronavirüsler, insanlardaki üst solunum yolu enfeksiyonlarının ve pnömonilerin %10-15'inden sorumludur. Koronavirüs antikorları erişkinlerde hemen daima bulunur ancak antikorların varlığına rağmen reenfeksiyonlar sıktır.

Koronavirüs benzeri partiküller, ishal ve gastroenteritli çocuk ve erişkinler ile neonatal nekrotizan enterokolitli infantların dışkılarında da elektron mikroskopisi ile saptanmıştır.

SARS, yüksek ateş (>38 °C), üşüme, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, kırıklık, kas ağrısı, öksürük veya solunum güçlüğü ile karakterize ve son 10 gün içinde SARS ile ilişkili bir kişi veya yer ile temas öyküsü olan kişilerde görülen atipik bir pnömoni çeşididir. Hastaların %20'sine varan kısmında ishal de görülmektedir. SARS enfeksiyonu düşünülen olgularda ölüm en



Şekil 57–1. A, İnsan respiratuvar koronavirüsün elektron mikrografı (90.000xbüyütme). B, Koronavirüsün modeli. Viral nükleokapsid, pozitif polariteli genomik RNA ve fosforillenmiş nükleokapsid N proteinin birçok molekülünden oluşan uzun, esnek heliks yapısındadır. Virüs zarfı, konak hücrenin hücre içi membranlarından köken alan çift tabakalı lipid ve iki viral glikoproteinden (E1 ve E2) oluşmuştur. (*A Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden sağlanmıştır B Fields BF, Knipe DM: Virology. New York, Raven, 1985'den yararlanılarak yeniden çizilmiştir*)

Kutu 57-1. Koronavirüslerin Özellikleri

Virüsün, güneş ışınları benzeri görüntüsü olan orta boyda viryonları vardır.
Tek sarmallı, pozitif polariteli RNA genom, E2 viral tutunma proteini, E1 matriks proteini ve N nükleokapsid proteini içeren bir zarf ile çevrilmiştir.
Genomun translasyonu iki fazda oluşur: (1) Erken faz bir RNA polimeraz üretir (L) ve (2) Geç faz, negative polariteli RNA'dan yapısal ve yapısal olmayan proteinler sentezlenir.
Virüse ait parçalar granüllü endoplazmik retikulumda biraraya gelir.
Virüsü rutin hücre kültürlerinde izole etmek ve üretmek zordur.

az %10'dur. SARS-CoV büyük olasılıkla solunumsal damlacıklarla bulaşmasına karşın, ter, idrar ve dışkıda da virüs saptanmıştır.

SARS salgını Kasım 2002'de Güney Çin'in Huangdong eyaletinde başlamış, orijinal salgında çalışan bir doktor tarafından Hong Kong'a taşınmış, sonrasında Vietnam, Toronto ve diğer yerlere yolculuk eden kişilerle yayılmıştır. Etken virüs, elektron mikroskobik morfolojisi ve reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Virüs, insanlara eti için yetiştirilen hayvanlardan (maskeli palmiye misk kedisi, rakun köpekleri, çin dağ gelinciği "Chinese ferret badgers") bulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) global alarmı, virüs yayılımının sınırlanmasına yönelik önlemlerin alınmasını sağlanmış ve salgın 8000 enfekte kişi ve en az 784 ölüm ile kontrol altına alınabilmiştir. Seyahat kısıtlamaları ve toplumdaki kaygı, yolculuk ve diğer iş alanlarında yüz milyonlarca dolarlık kayba yol açmıştır.

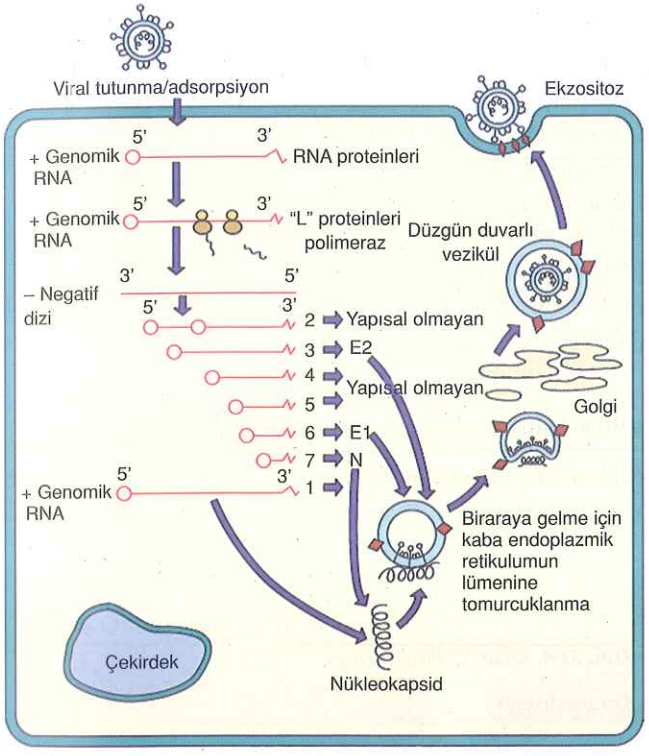
Tablo 57-1. Başlıca İnsan Koronavirüs Proteinleri

Proteinler	Moleküler Ağırlık (kDa)	Yerleşim	Fonksiyonları
E2 (peplomerik glikoprotein)	160-200	Zarf çıkıntılar (peplomer)	Konak hücrelere bağlanma, füzyon
H1 (hemaglütinin protein)	60-66	Peplomer	Hemaglütinasyon
N (nükleoprotein)	47-55	Kor	Ribonükleoprotein
E1 (matriks glikoprotein)	20-30	Zarf	Transmembran protein
L (polimeraz)	225	Enfekte hücre	Polimeraz aktivitesi

"Balows A, ve ark. (eds): Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice. New York, Springer-Verlag, 1988."den değiştirilerek alınmıştır.

Laboratuvar Tanı

Laboratuvar testleri, SARS dışındaki koronavirüs enfeksiyonlarının tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır. SARS-CoV da dahil olmak üzere koronavirüslerin tanısında tercih edilen yöntem, solunum yolu ve dışkı örneklerinde RT-PCR ile viral RNA'nın saptanmasıdır. Koronavirüslerin izolasyonu zordur ve SARS-CoV için biyogüvenlik 3 (BSL-3) koşulları gereklidir. SARS-CoV içerdiğinden şüphelenilen örneklerin testleri, birçok viroloji laboratuvarında bulunan biyogüvenlik 2 önlemleri altında gerçekleştirilmelidir. Akut ve konvalesan serum örnekleri, enzim işaretli immunosorbent test (ELISA) kullanılarak serolojik olarak değerlendirilebilir. Elektron mikroskopisi, dışkı örneklerinde koronavirüs benzeri partiküllerin saptanmasında kullanılmaktadır.



Şekil 57–2. İnsan koronavirüslerin replikasyonu. E2 glikoproteini epitel hücrelerdeki reseptörlerle ilişkiye girer, virüsün füzyonu gerçekleşir veya hücreye endositoz ile alınır ve genom sitoplazmaya salınır. Protein sentezi, togavirüslerdekine benzer şekilde erken ve geç fazlara ayrılır. Genom, ribozomlara bağlanır ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz translasyonu gerçekleşir. Bu enzim, yeni viryon genomlarının yapımında kullanılacak, tam uzunlukta, negatif polariteli RNA kalıbını ve diğer koronavirüs proteinlerinin yapımında kullanılacak altı adet mRNA'yı sentezler. Genom, viryon proteinleri tarafından değiştirilmiş granüllü endoplazmik retikulum membranı ile birleşir ve endoplazmik retikulumun lümenine tomurcuklanır. Virüs içeren veziküller hücre membranına göç eder ve virüs ekzositoz ile salınır. (*Balows A, et al (eds): Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice. New York, Springer-Verlag, 1988'den yararlanılarak yeniden çizilmiştir.*)

Tedavi, Önlem ve Kontrol

Koronavirüslerin soğuk algınlığı formunun solunum yolu ile bulaşının kontrolü zordur ve belki de enfeksiyonun hafifliği nedeniyle gereksizdir. SARS-CoV ile enfekte kişilerin ciddi karantinaya alınması ve SARS salgını olan bölgeden gelen yolculara ateş taraması yapılması, virüsün yayılımını sınırlamak için gereklidir. Aşı veya özgün bir antiviral tedavi bulunmamaktadır.

Norovirüsler

Norovirüsler, astrovirüsleri ve diğer küçük, yuvarlak gastroenterit virüslerini içeren kalisivirüs ailesinin üyeleridir. Norovirüslerin prototipi olan Norwalk virüs, Norwalk, Ohio'da gelişen akut gastroenterit epidemisi sırasında erişkinlerin dışkı örneklerinin elektron mikroskobu incelemesi ile keşfedilmiştir. Bu ailede yer alan diğer virüslerin çoğu da tanımlandıkları coğrafi bölgelerin adlarını taşırlar (Kutu 57-3).

Kutu 57-2. İnsan Koronavirüslerin Hastalık Mekanizmaları

Virüs üst solunum yollarının epitel hücrelerini enfekte eder.
Virüs en iyi 33°C - 35°C'de replike olur; bu nedenle üst solunum yollarını tercih eder.
Serum antikorlarının varlığında reenfeksiyon gelişir.
Glikoprotein "corona", bu zarflı virüsün gastrointestinal sistemde canlı kalmasını sağlar.
Ciddi akut solunum sendromu (SARS) enfeksiyonu, enflamatuvar yanıtlarla alevlenir.

Kutu 57-3. Norovirüslerin Özellikleri

Virüsler küçüktür, kapsidli virüsler kapsid morfolojileri ile ayırt edilebilir.
Virüsler, çevresel baskılara dirençlidir: deterjanlar, kuruluk ve asit
Virüsler, kontamine su ve gıda ile fekal-oral yol ile bulaşır .
Virüsler, gastroenterit salgınlarına yol açar .
Hastalık, 48 saat sonra ciddi bir soruna yol açmadan sonlanır.

Yapı ve Replikasyon

Norovirüsler, pikornavirüslere benzerler ve yaklaşık olarak aynı boydadırlar. Taşıdıkları **pozitif polariteli RNA genomu** (yaklaşık 7500 baz), VPg proteini (viral protein, genomla bağlantılı) ve pikornavirüslere benzeyen 3' terminal poliadenozin dizisi içerir. Genom, 60.000 Da'luk kapsid proteinlerinden oluşan 27 nm'lik **çıplak kapsid** içinde bulunur. Norwalk viryonları yuvarlak ve düzensiz yüzeyli iken diğer kalisiviryonlar kadeh şeklinde oyuklar içerir veya altı uçlu yıldız şeklindedir. Astrovirüs viryonlarının yüzeyleri beş veya altı uçlu yıldız şeklindedir ancak oyuklar yoktur. Bu virüsleri birbirlerinden ayırmak için seropozitif kişilerden elde edilen antikorlar da kullanılabilir.

Kalisivirüsler ve astrovirüsler hücre kültüründe üretilebilir, ama Norwalk virüsleri üretilemez. Doku kültürü hücrelerinde, farklı Norwalk virüslerinin yapısal protein genlerinin ekspresyonu, Norwalk virüs benzeri partiküller üretir. Bu partiküller, Norwalk virüslerinin, hücre yüzeyindeki A, B veya O kan grubu antijenlerinin karbonhidratlarına bağlandığını göstermede kullanılmıştır. Norovirüsler, togavirüsler ve koronavirüslere benzeyen erken ve geç mRNA dışında pikornavirüsler gibi replike olur. Erken mRNA, RNA polimeraz ve diğer enzimleri içeren bir poliprotein kodlar. Geç mRNA, kapsid proteinlerini kodlar.

Patogenez

On viryon gibi az sayıda virüs bile insanda hastalık başlatabilir. Bağırsaktaki fırçamsı yüzeyin hasarı, suyun uygun şekilde absorbsiyonunu önler ve sulu diyareye neden olur. Gastrik mukozada histolojik değişiklikler bulunmamasına karşın gastrik boşalma gecikebilir ve kusmaya yol açabilir. Norovirüs ile enfekte gönüllü insanların jejuna biyopsilerinin incelenmesi, villilerin kütleşmesi, sitoplazmik vakuolleşme ve mononükleer hücrelerin infiltrasyonunu göstermiştir. Virüs saçımı, semptomların kesilmesinden sonra iki hafta daha devam edebilir.

Epidemiyoloji

Norwalk ve benzeri virüsler, tipik olarak ortak kontaminasyon kaynağından gelişen (su, salata, kabuklu deniz ürünleri, yiyecek, vb) gastroenterit salgınlarına yol açar. Bu virüsler genellikle fekal-oral yol ile bulaşır. Salgınlar, gelişmiş ülkelerde yıl boyunca gelişebilir ve okullarda, hastanelerde, otellerde, bakım evlerinde, lokantalarda, yolcu gemilerinde saptanmıştır. Ortak kaynaktan köken alan salgınlar incelendiğinde, sıklıkla, dikkatsiz, enfekte bir gıda çalışanına ulaşılır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention), gıda kaynaklı gastroenterit salgınlarının yaklaşık %50'sinin (Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 23 milyon olgu) norovirüslere bağlı olabileceğini tahmin etmektedir. Bu tahmin, virüsün önemini göstermektedir. Bağışıklık, genellikle kısa sürelidir ve koruyucu olmayabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yedi yaşındaki çocukların %70'inde norovirüs antikorları vardır.

Klinik Olgu 57–1. Norwak Virüs Salgını

Brummer-Korvenkontio M. ve ark.ları (Epidemio) Infect 129: 335-360, 2002) bir konsere katılan çocuklarda gastroenterit salgını tarif etmişlerdir. Enfeksiyonun, konser alanındaki banyo vb. yerlerin kontaminasyonu sonucu geliştiği tespit edilmiştir. Konsere katılmadan önce hasta olan bir erkek konser sırasında rahatsızlanarak koridordaki çöp kutusuna, tuvalete, yangın kaçış merdivenine ve koridordaki halıya kusmuştur. Bu kişinin ailesi de 24 saat içinde hastalanmıştır. Aynı bölümde oturan ve kontamine halı üzerinde yürümüş olan çocuklarda 2 gün süren sulu diyare ve kusma ile karakterize hastalık belirtileri ortaya çıkmıştır. 2 hasta çocuğun gaitasında yapılan RT-PCR analizinde Norwalk virüsü tespit edilmiştir. Enfekte bir kusmuğun ml'sinde 1 milyon virüs bulunabilir ve hastalığın bulaşması için 10-100 virüs yeterlidir. Kontamine ayakkabılar, eller, giysiler veya aerosoller çocukları enfekte etmiştir. Norwalk virüsü rutin temizleyicilere dirençli olup dezenfeksiyon için taze hazırlanmış hipoklorit solüsyonları veya buhar kullanılmalıdır.

Klinik Sendromlar (Klinik Olgu 57-1; Kutu 57-4)

Norwalk ve ilişkili virüsler, rotavirüslerin yol açtığına benzer semptomlar oluşturur. Enfeksiyon, özellikle de çocuklarda, akut

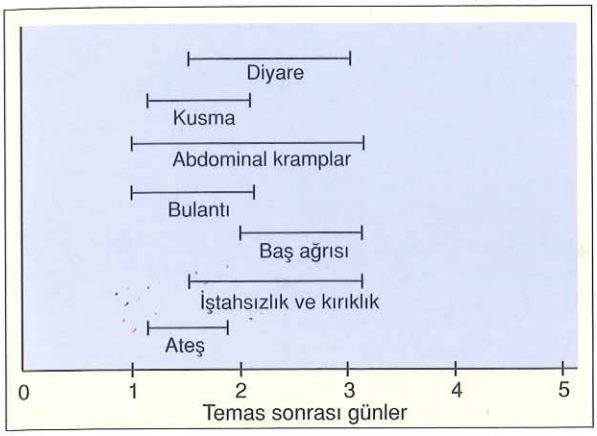
Kutu 57-4. Klinik ile İlişkili Özetler

Koronavirüsler

Soğuk algınlığı: 25 yaşındaki bir kişide burun akıntısı, hafif öksürük, kırıklık ve hafif ateş gelişir. Ofisteki çalışma arkadaşında da son birkaç günde benzer semptomlar vardır.
SARS: 45 yaşındaki iş adamı Çin'deki iki haftalık gezisinden dönmüştür. A.B.D.deki evine döndükten beş gün sonra, 38.6°C ateş ve öksürük gelişir. Şimdi de nefes alıp vermekte zorlandığını gözlemlemektedir.

Norovirüs

Norwalk virüs: Gemi yolculuğunun üçüncü gününde (inkübasyon dönemi 24-60 saat), gemideki 45 kişilik bir grupta, kişiden kişiye değişmekle birlikte, 12-60 saat süren sulu diare, bulantı ve kusma gelişir.



Şekil 57–3. Norwalk virüsün sindirim yoluyla alımına yanıt. Semptomların ciddiliği değişkendir.

başlayan diyare, bulantı, kusma ve karın kramplarına neden olur (Şekil 57-3). Kanlı dışkılama görülmez. Ateş, hastaların üçte birinde gelişebilir. İnkübasyon süresi genellikle 24-48 saattir ve hastalık 12-60 saatte problemsiz iyileşir.

Laboratuvar Tanı

Dışkı ve kusmuk örneklerinde Norovirüs genomunun saptanması için RT-PCR kullanılması, salgınlarda virüsün saptanma olasılığını ve hızını arttırmıştır. İmmunoelektron mikroskopisi, dışkıda virüsün konsantre edilmesi ve identifikasyonu için kullanılabilir. Şüphelenilen ajana karşı elde edilmiş antikorun eklenmesi, virüsün agregasyonunu, dolayısıyla tanınmasını kolaylaştırır. Virüsü ve viral antijeni saptamak için ELISA testleri geliştirilmiştir. Seroloji, tanıyı doğrulamak için kullanılabilir. RIA ve ELISA, Norwalk ajanına karşı gelişen antikorları saptayabilir. Diğer kalisivirüs benzeri ajanların antikorlarını saptamak daha zordur.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Kalisivirüs veya diğer küçük, yuvarlak gastroenterit virüslerinin enfeksiyonları için spesifik tedavi bulunmamaktadır. Bizmut subsalisilat, gastrointestinal semptomların şiddetini azaltabilir. Salgınlar, gıdanın hazırlanmasına özen göstererek ve temiz su sağlayarak azaltılabilir. Norwalk virüsü, poliovirüs ve rotavirüsten daha dirençlidir; ısıya (60°C), 3 pH'ya, deterjanlara ve hatta içme suyundaki klor düzeyine dirençlidir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Bazı erişkinler "Le Café Grease"i ziyaret ettikten iki gün sonra, ciddi diare, bulantı, kusma ve hafif ateşten yakındılar. Semptomlar, gıda zehirlenmesi veya rutin gastroenterite göre çok daha ciddi idi ancak sadece 24 saat sürdü.

1. Hangi özellikler bu hastalığı rotavirüs enfeksiyonundan ayırır?
2. Bu olayda viral bulaşın en olası yolu nedir?
3. Virüsün hangi fiziksel özellikleri, onun bu yolla bulaşmasına fırsat vermiştir?
4. Bu tür salgınları önlemek için hangi halk sağlığını koruma yolları izlenebilir?

Kaynakça

Balows A, et al: Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice. New York, Springer-Verlag, 1988.

Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis. N Engl J Med 325:252-264, 1991.

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Christensen ML: Human viral gastroenteritis. Clin Microbiol Rev 2:51-89, 1989.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Meulen V, Siddell S, Wege H: Biochemistry and Biology of Coronaviruses. New York, Plenum, 1981.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Tan M, et al: Mutations within the P2 domain of Norovirus capsid affect binding to human histo-blood group antigens: Evidence for a binding pocket. J Virol 77:12562-12571, 2003.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

Xi JN, et al: Norwalk virus genome cloning and characterization. Science 250:1580-1583, 1990.

Web Siteleri

CDC Norovirus fact sheet (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus.htm

Kamps BS, Hoffmann C: SARS reference (2003, online): Available at www.sarsreference.com/sarsref/preface.htm

National Institute of Allergy and Infectious Diseases research on SARS (online): Available at http://www3.niaid.nih.gov/topics/sars/default.htm

58

Paramiksovirüsler

Çeviren: Gürol Emekdaş

Paramyxoviridae ailesi; *Morbillivirus*, *Paramyxovirus* ve *Pneumovirus* genuslarını içermektedir. (Tablo 58–1). Morbillivirüsler içindeki insan patojenleri; **kızamık virüsü**, paramiksovirüsler içindeki **parainfluenza** ve **kabakulak virüsleri**, pnömovirüsler içindeki **respiratuvar sinsityal virüs (RSV)** ve yeni bulunan ancak oldukça yaygın olan **metapneumoviruslar**dan oluşur. Viryonları benzer morfoloji ve protein bileşenlerine sahip olup hepsi **hücreler arası füzyon** (sinsityum formasyonu ve çok çekirdekli dev hücreler) oluşturma yeteneğine sahiptir. Ayrıca; Malezya ve Singapur'da meydana gelen şiddetli ensefalit salgınlarından sonra, 1998 yılında, zoonotik özelliğe sahip **Nipah** ve **Hendra virüsleri** de içeren yüksek derecede patojenik paramiksovirüslerin yeni bir grubu tanımlanmıştır.

Bu etkenler iyi bilinen bazı önemli hastalıklara neden olmaktadır. Kızamık virüsü, makülopapüler döküntü **(rubeola)** ile karakterize ciddi yaygın bir enfeksiyona neden olmaktadır. Parainfluenza virüsler, en çok çocuklarda farenjit, krup, bronşit, bronşiyolit ve pnömoni ile karakterize alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Kabakulak virüsü, sistemik enfeksiyonlara neden olmaktadır ve en belirgin klinik bulgusu **parotis bezinin yangısıdır.** RSV, çocuklarda ve erişkinlerde orta derecede üst solunum yolu enfeksiyonlarına, bebeklerde ise yaşamı tehdit eden pnömoniye neden olabilmektedir.

Kızamık ve kabakulak virüsleri sadece **bir serotipe** sahiptir ve korunma etkili bir **canlı aşı** ile sağlanabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer gelişmiş ülkelerde atenü kızamık ve kabakulak virüsleri kullanılarak uygulanan başarılı aşılama programları sayesinde kızamık ve kabakulak vakaları oldukça seyrelmiştir. Bu aşılama programlarının, özellikle kızamığın ciddi sekellerinin elemine olmasına neden olduğu varsayılmaktadır.

Yapı ve Replikasyon

Paramiksovirüsler, yaklaşık 156–300 nm boyutlarında olup, pleomorfik bir zarf ile çevrili, helikal nükleokapsid içinde **negatif polariteli, tek zincirli ribonükleik asit (RNA)** ($5\text{-}8x10^6$ Da) içermektedirler (Şekil 58–1). Paramiksovirüsler birçok yönden ortomiksovirüslere benzemektedirler, ancak daha büyüktürler ve influenza virüslerinin segmentli genomuna sahip değildirler (Kutu 58–1). Paramiksovirüs genomları arasında belirgin bir homoloji olmasına rağmen, her bir genusun protein kodlayan bölgelerinin sırası değişiklik göstermektedir. Kızamık virüsünün gen ürünleri Tablo 58-2'de listelenmiştir.

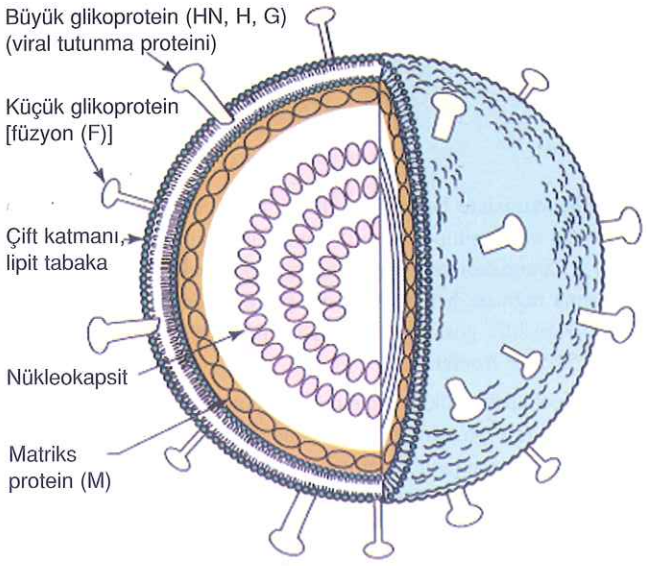
Nükleokapsid; nükleoprotein (**NP**), polimeraz fosfoprotein (**P**) ve büyük (**L**) protein ile ilişkili negatif polariteli tek zincirli RNA'dan oluşmaktadır. L proteini RNA polimerazdır, P proteini RNA sentezini kolaylaştırır ve NP proteini ise genomik yapının korunmasına yardım etmektedir. Nükleokapsid, viryon zarfının iç kısmını kaplayan matriks (**M**) proteini ile ilişkilidir. Zarf iki glikoproteinden oluşmaktadır. Bunlar; viral ve konak hücre membranlarının füzyonunu teşvik eden füzyon (**F**) proteini ve viral tutunma proteinidir [hemaglütinin-nöraminidaz (**HN**), hemaglütinin (**H**) veya **G** proteini] (Kutu 58–1). F proteininin membran füzyon aktivitesini gösterebilmesi için, proteolitik olarak aktive edilmesi gerekmektedir. Proteolitik aktivasyon ile birbirlerine disülfit bağı ile tutunan F1 ve F2 glikoproteinleri üretilmektedir.

Paramiksovirüslerin replikasyonu viryon zarfındaki HN, H veya G proteinlerinin hücre yüzey glikolipidlerindeki sialik aside bağlanması ile başlatılmaktadır. Kızamık virüsü, birçok hücre tipinde bulunan CD46 (membran cofactor proteini, MCP) ve aktive T ve B hücrelerinden eksprese edilen CD150 SLAM (signaling lymphocyte-activation molecule)'a bağlanabilmektedir. CD46 kompleman aktivasyonunu regüle ederek komplemanın etkisinden korumaktadır ve ayrıca insan herpesvirüs 6 ve bazı adenovirüs suşları için reseptör özelliği göstermektedir. SLAM, TH1 ve TH2 yanıtını regüle etmektedir ve kızamık virüsü bu regülasyonu bozabilmektedir. F proteini plazma membranı ile zarfın füzyonunu teşvik etmektedir. Paramiksovirüsler de hücreler arası füzyona neden olarak çok çekirdekli dev hücre (sinsityum) oluşturabilmektedir.

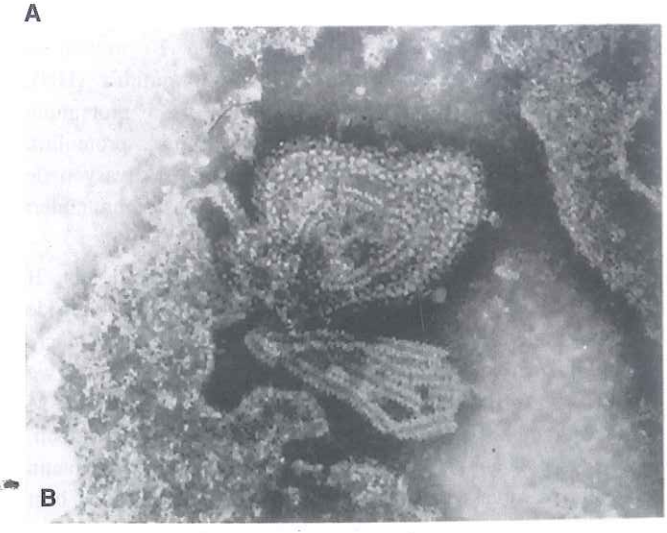
Genom replikasyonu, diğer negatif zincirli RNA virüslerindekine (örn., rabdovirüsler) benzer bir şekilde meydana gelir. RNA polimeraz nükleokapsidin bir parçası olarak hücre içine taşınır. Transkripsiyon, protein sentezi ve genom replikasyonu konak hücrenin sitoplazmasında meydana gelir. Genom, bireysel

Tablo 58-1. Paramyxoviridae

Genus	İnsan Patojeni
Morbillivirus	Kızamık virüsü
Paramyxovirus	Parainfluenza virüs 1, 2, 3 ve 4
	Kabakulak virüsü
Pneumovirus	Respiratuvar sinsityal virüs
	Metapnömovirüs



A



B

Şekil 58–1. A, Paramiksovirüs modeli. Negatif polariteli, tek zincirli RNA içeren helikal nükleokapsid ve zarf membran yüzeyindeki matriks (M) proteini ile ilişkili P proteini, nükleoprotein (NP) ve large (L) protein. Nükleokapsid RNA transkriptaz aktivitesi içermektedir. Zarf, viral tutunma proteini [hemaglütinin-nöraminidaz (HN), hemaglütinin (H) veya G proteini (G)] ve füzyon (F) proteinini içermektedir. B, Dağılmış bir paramiksovirüsün elektron mikroskobisinde helikal nükleokapsid yapısı görülmektedir. *(A, Jawetz E, Melnick JL, Adelerg EA: Review of Medical Microbiology, 17th ed. Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1987'den yeniden çizilmiştir; B, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta izniyle.)*

Kutu 58-1. Paramyxoviridae Ailesine Özgün Özellikler

Serbest viryon, viral tutunma proteini [hemaglütinin-nöraminidaz (HN), parainfluenza ve kabakulak virüsü; hemaglütinin (H), kızamık virüsü ve glikoprotein (G), Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)] ve füzyon glikoproteini (F) içeren zarf ile çevrilen helikal nükleokapsid içinde negatif polariteli RNA genomundan oluşmaktadır.

Üç genus viral tutunma proteinlerinin aktivitesi ile birbirinde ayrılabilmektedir: parainfluenza ve kabakulak virüsünün HN proteini, hemaglütinin ve nöraminidaz aktivitesine sahiptir; kızamık virüsünün H proteini, hemaglütinin aktivitesine sahiptir, ancak RSV'nin G proteini, bu aktivitelere sahip değildir.

Virüs sitoplazmada replike olur.

Viryonlar plazma membranının füzyonu ile hücreye penetre olurlar ve plazma membranından tomurcuklanarak hücreyi terk ederler.

Virüslerin neden olduğu hücreler arası füzyon, çok çekirdekli dev hücrelerinin oluşumuna neden olur.

Paramyxoviridae ailesinin üyeleri solunum damlacıkları ile taşınırlar ve solunum yolunda enfeksiyonu başlatırlar.

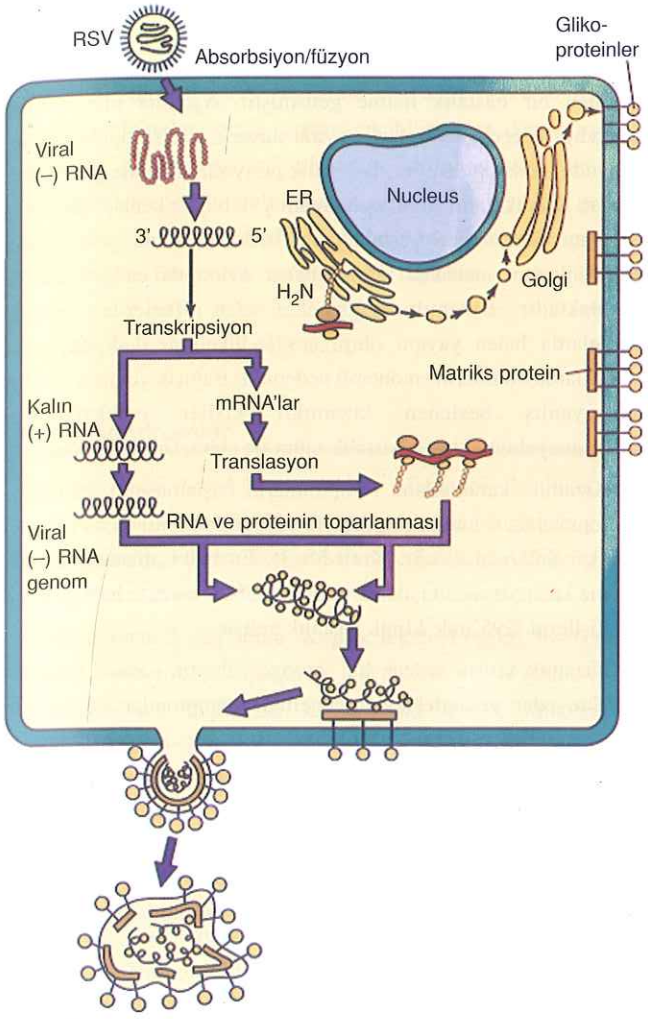
Hücre aracılı immünite semptomların birçoğuna neden olur, fakat enfeksiyonun kontrol altına alınması içinde büyük öneme sahiptir.

messenger RNA (mRNA)'lara ve tam uzunluktaki pozitif polariteli RNA kalıbına çevrilir. L, N ve NP proteinleri ile ilişkili yeni genomlar; viral glikoproteinlerdeki, plazma membranından modifiye edilmiş M proteini ile ilişkili nükleokapsidi oluştururlar. Glikoproteinler hücresel glikoproteinler gibi sentezlenir ve işlenir. Olgun viryonlar daha sonra konak hücre plazma membranından tomurcuklanır ve hücreyi terk eder. Paramiksovirüslerin replikasyonu, Şekil 58-2'de RSV'nin enfeksiyöz siklüsü ile gösterilmiştir.

Tablo 58-2. Kızamık Virüsünün Kodladığı Proteinler

Gen Ürünleri*	Viryondaki Yerleşimi	Fonksiyon
Nükleoprotein (NP)	Majör internal protein	Viral RNA'nın korunması
Polimeraz fosfoprotein (P)	Nükleoprotein ile ilişkili	Transkripsiyon kompleksinin parçası
Matriks (M)	Viryon zarfının iç kısmı	Viryonların salınması
Füzyon protein (F)	Transmembranöz zarf glikoproteini	Hücrelerin füzyonu, hemoliz ve viral girişi sağlar
Hemaglütinin (H)	Transmembranöz zarf glikoproteini	Viral tutunma
Large protein (L)	Nükleoprotein ile ilişkili	Polimeraz

Fields BN: Virology, New York, Raven, 1985'ten modifiye edilmiştir.
**Transkripsiyon sırasına göre*



Şekil 58–2. Paramiksovirüslerin replikasyonu. Virüs glikolipid veya proteinlere bağlanır ve hücre yüzeyi ile birleşir. Her bir proteinin kendi mRNA'sı ve tam uzunluktaki kalıp mRNA, genomdan transkribe edilir. Replikasyon sitoplazmada olur. Nükleokapsid, matriks ve plazma membranında modifiye olmuş glikoprotein ile ilişkili olup tomurcuklanarak hücreden ayrılır. (-), negatif polarite; (+), pozitif polarite; ER, endoplazmik retikulum; RSV, Respiratuvar sinsityal virüs. *(Balows A, et al: Laboratory Diagnosis of Infectious Disease: Principles and Practice. New York, Springer-Verlag, 1988'den çizilmiştir.)*

Kızamık Virüsü

Kızamık; rubella, roseola, 5. hastalık ve suçiçeği ile birlikte beş klasik çocukluk dönemi ekzanteminden biridir. Tarihsel olarak, kızamık ciddi sekel ihtimali olan, oldukça yaygın ve hoş olmayan viral enfeksiyonlarından biriydi. 1960 yılı öncesi, 20 yaşından küçük nüfusun %90'ından fazlasında; kızamığın döküntü, yüksek ateş, öksürük, konjunktivit ve koriza gibi bulguları görülmüştür. 1993'de canlı aşının kullanımının başlaması ile ABD'de bildirilen vakaların sayısı 1000'in altına inmiştir. Kızamık, tüm dünyada aşılanmamış toplumlarda, hastalık (her yıl 45 milyon vaka) ve ölümlerin (her yıl 1–2 milyon) en önde gelen nedenidir.

Kutu 58-2. Kızamık Virüsünün Hastalık Mekanizmaları

Virüs, solunum yolunun epitel hücrelerini enfekte eder.

Virüs, sistemik olarak lenfositlerde ve viremi yolu ile yayılır.

Virüs; konjunktiva, solunum kanalı, üriner kanal, lenfatik sistem, kan damarları ve santral sinir sistemi hücrelerinde replike olur.

Döküntü, kapiller damarları örten virüs ile enfekte epitelyum hücrelerine karşı T-hücre yanıtı ile oluşur.

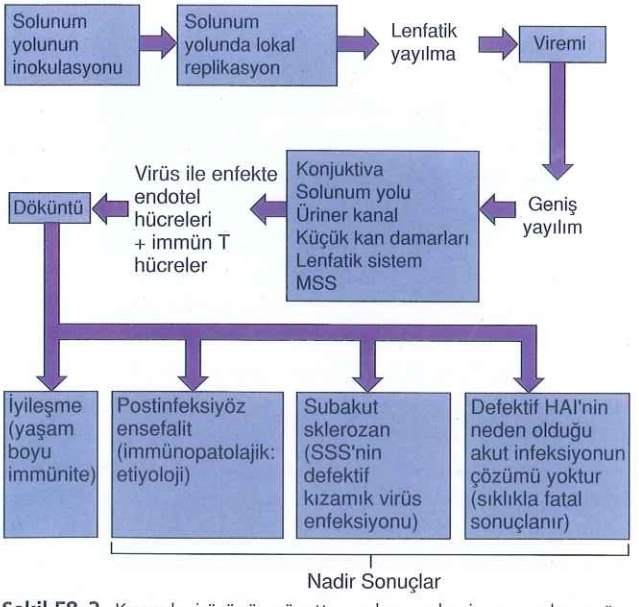
Hücre-aracılı immünite, enfeksiyonun kontrolü için önemlidir.

Santral sinir sistemindeki sekel, immüno patogenez (postenfeksiyöz kızamık ensefaliti) ve defektif mutantların (subakut sklerozan panensefalit) gelişiminden kaynaklanabilmektedir.

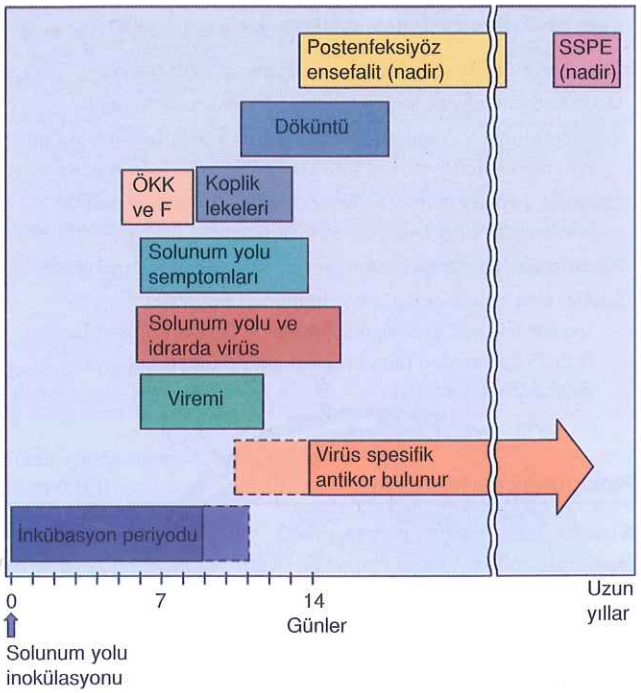
Patogenez ve İmmünite

Kızamık, dev hücre formasyonuna yol açan, hücre füzyonu oluşturma eğilimi ile bilinmektedir (Kutu 58–2). Sonuç olarak da, virüs doğrudan hücreden hücreye geçebilmekte ve antikor kontrolünden kaçabilmektedir. İnklüzyonlar çoğunlukla sitoplazmada bulunmaktadır ve tamamlanmamış viral partiküllerden oluşmaktadır. Enfeksiyon genellikle hücre lizisine neden olmaktadır, ancak bazı hücre tiplerinde (örneğin beyin hücreleri) lizis olmaksızın da persistan enfeksiyon oluşabilmektedir.

Kızamık son derece bulaşıcıdır ve kişiden kişiye solunum damlacıkları ile taşınmaktadır (Şekil 58–3). Virüsün lenfatik sisteme yayılması ve hücre ile ilişkili vireminin gelişmesinden önce, solunum yolunda lokal replikasyonu gerçekleşmektedir. Virüsün geniş yayılımı; konjunktiva, solunum yolu, üriner sistem, küçük kan damarları, lenfatik sistem ve santral sinir sisteminin enfeksiyonuna neden olur. *Karakteristik makülopapüler kızamık döküntüleri, immün T hücrelerinin küçük kan damarlarını örten*



Şekil 58–3. Kızamık virüsünün vücutta yayılma mekanizması ve kızamığın patogenezi. HAI, hücre-aracılı immünite; SSS, santral sinir sistemi



Şekil 58–4. Kızamık virüs enfeksiyonunun akış süreci. Karakteristik prodromal semptomlar; öksürük, konjunktivit, koriza ve fotofobi (ÖKK ve F) olup, daha sonra Koplik lekeleri ve döküntü ortaya çıkmaktadır. SSPE, subakut sklerozan panensefalit.

kızamık ile enfekte endotel hücrelerine saldırması nedeni ile oluşmaktadır. Birçok hastada döküntüleri takiben iyileşme gerçekleşmekte ve daha sonrasında da bu hastalar virüse karşı yaşam boyu immüniteye sahip olmaktadırlar. Kızamık enfeksiyonunun akış süreci Şekil 58-4'de gösterilmiştir.

Kızamık 3 yoldan ensefalite neden olabilir: (1) nöronların doğrudan enfeksiyonu, (2) immün aracılı olduğu zannedilen postenfeksiyöz ensefalit ve (3) akut hastalık sırasında oluşan, kızamık virüsünün defektif bir varyantının neden olduğu subakut sklerozan panensefalit (SSPE)'dir. SSPE virüsü, yavaş virüsler gibi davranır ve akut enfeksiyondan uzun yıllar sonra nöronlarda sitopatik etkiye ve semptomlara neden olmaktadır.

Hücre aracılı immünite semptomların birçoğundan sorumludur ve kızamık enfeksiyonunun kontrolü için önemlidir. T hücre yetmezliği olan kızamıklı çocuklar, **döküntü olmaksızın dev hücre pnömonisinden** oluşan atipik bir görüntüye sahiptir. Kızamık, inkübasyon periyodu sırasında eozinofillerde, T ve B lenfositlerinde azalmaya ve hücrelerin aktivasyona (mitojenler gibi) karşı yanıtında baskılanmaya neden olur. Virüs; (1) doğrudan monositler ile T ve B hücrelerini enfekte ederek ve (2) TH–1 aracılı interferon gama ve IL–12 sitokinlerini, özellikle interlökin 4 (IL–4), IL–5, IL–10 ve IL–13 gibi TH–2 aracılı sitokinler üretimi yönünde değiştirerek immün yanıtı baskılar. Bu sitokinler, konağın koruyucu hücre-aracılı immün yanıtını ve DTH-tipi yanıtlarını düzenleyebilme yeteneğini azaltmaktadır. Bu immünsupresyon, enfeksiyon süresince ve enfeksiyondan sonraki haftalarda devam etmektedir, ancak reenfeksiyona karşı korunma yaşam süresince devam etmektedir.

Epidemiyoloji

Etkili aşı programlarının gelişmesi kızamığı ABD'de daha nadir görülen bir hastalık haline getirmiştir. Aşılama programının olmadığı bölgelerde, yeterli sayıda duyarlı insan popülasyonları bulunduğunda epidemiler, 1–3 yıllık periyotlar halinde görülmeye başlar. Bu vakaların çoğu, aşılanmamış ve büyük kentsel alanlarda yaşayan okul öncesi yaştaki çocuklarda meydana gelmektedir. Enfeksiyonun insidansı kış ve bahar aylarında en üst düzeye çıkmaktadır. Kızamık, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanlarda halen yaygın olup, çeşitli ülkelerde 1–5 yaş arası çocuklarda ölümlerin en önemli nedenidir. Bağışık yetmezliği olan ve yanlış beslenen kızamıklı kişiler enfeksiyondan iyileşemeyebilmekte ve hastalık ölüm ile sonuçlanabilmektedir.

Kızamık, karakteristik semptomların başlamasının öncesinde ve sonrasında solunum salgılarıyla yayılabilen, bilinen en bulaşıcı enfeksiyonlardan biridir (Kutu 58–3). Ev halkı arasında, etkene maruz kalan duyarlı kişilerin yaklaşık %85'i enfekte hale gelir ve bu kişilerin %95'inde klinik hastalık gelişir.

Kızamık virüsü sadece bir serotipe sahiptir, sadece insanları enfekte eder ve enfeksiyon genellikle semptomlar ile birlikte gözlenir. Etkenin bu özellikleri etkili bir aşı programının gelişmesini kolaylaştırmıştır. ABD'de aşılamanın başlatılması ile kızamığın yıllık insidansı belirgin bir ölçüde her yüz binde, 300'den 1,3'e düşmüştür (ABD istatistik 1981–1988). Bu değişim, 1955–1962 yılları arasındaki aşılama öncesi dönemde, enfeksiyonun insidansındaki %99,5 oranındaki azalmayı göstermiştir.

Kutu 58-3. Kızamık Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Serbest zarflı viryon, kuruluk ve asitten kolaylıkla etkilenerek inaktive olmaktadır.
Bulaşma periyodu, semptomlardan önce gelmektedir.
Konak aralığı insanlar ile sınırlıdır.
Sadece bir serotipi bulunmaktadır
İmmünite yaşam boyudur.

Bulaşma

Serbest damlacık şeklindeki aerosollerin solunması.

Kimler Risk Altındadır?

Aşılanmamış insanlar.
İmmün sistemi baskılanmış kişiler (bu kişilerde hastalık çok ciddi sonuçlanır).

Coğrafya/Mevsim

Virüs dünya genelinde bulunmaktadır.
Virüs, muhtemelen kalabalık kapalı alanlar nedeni ile sonbahardan ilkbahara kadar endemiktir.

Kontrol Şekilleri

Canlı atenü aşı (Edmonston B suşunun Schwartz veya Moraten varyantları) uygulanabilmektedir.
İmmün serum globülin, temas sonrası uygulanabilmektedir.

Aşılama programının etkinliğine rağmen, uygulamadaki yetersizlikler ve aşılama öncesi popülasyon (2 yaşın altındaki çocuklar), duyarlı birey sayısının artmasına neden olmaktadır. Virüs, topluluklar içinde ortaya çıkabilir veya dünyanın etkili aşılama programlarının olmadığı bölgelerinden göç ile taşınabilmektedir. Bununla beraber, ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde halen kızamık salgınları oldukça sık meydana gelmektedir. Bir çocuk yuvasındaki (aşılanmış çok küçük 10 bebek ve 2 erişkin) kızamık salgınının, Filipinli bir bebekten kaynaklandığı ortaya konulmuştur.

Klinik Sendromlar

Kızamık, ciddi febril bir hastalıktır (Tablo 58–3). İnkübasyon periyodu 7–10 gün sürmektedir ve prodromal belirtiler; **yüksek ateş, öksürük, koriza, konjunktivit** ve **fotofobi (ÖKK ve F)** ile başlar. Hastalık bu süre boyunca oldukça enfeksiyözdür.

Hastalıktan 2 gün sonra, **Koplik lekeleri** (Şekil 58–5) olarak bilinen tipik mukoz membran lezyonları ortaya çıkar. Bunlar genellikle azı dişlerinin karşısındaki yanak mukozasında görülmektedir, fakat konjunktiva ve vajina gibi diğer mukoz membranlarda da ortaya çıkabilmektedirler. *24–48 saat içinde sona eren lezyonlar, genellikle küçük (1–2 mm) kırmızı halka ile çevrili tuz taneleri gibi tanımlanmaktadır*. Diğer hastalık bulguları ile görülmesi, kızamığın kesin tanısını ortaya koymaktadır.

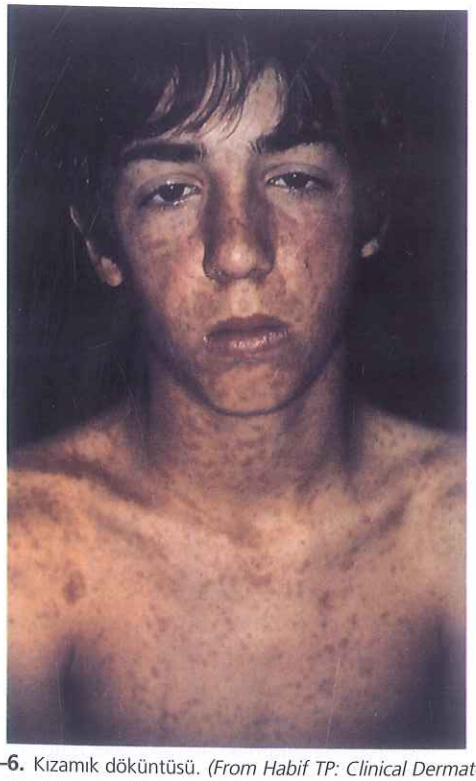
Koplik lekelerinin ortaya çıkışının 12–24üncü saatlerinde kızamık **ekzantemi**, kulakların arkasından başlar ve tüm vücuda yayılır. **Döküntü makülopapüler** olup, genellikle çok yaygındır ve lezyonlar sıklıkla birbiri ile birleşirler. Döküntülerin vücudu kaplaması 1–2 günü alır, ortaya çıkmaları ile aynı sırada kururlar. Ateş çok yüksektir ve hastalar döküntülerin ortaya çıktığı gün çok bitkindir (Şekil 58–6).

Pnömoni de kızamığın neden olduğu ölümlerin %60'ından sorumlu ciddi bir komplikasyon olabilmektedir. Kızamık ile ilişkili diğer komplikasyonlarda olduğu gibi pnömoni sonucu ölüm oranı, yetersiz beslenenlerle yaşı ilerlemiş hastalarda daha yüksektir. **Bakteriyel süperenfeksiyon**, kızamık virüsünün neden olduğu pnömonili hastalarda yaygındır.

Tablo 58-3. Kızamık Virüs Enfeksiyonunun Klinik Sonuçları

Hastalık	Semptomlar
Kızamık	Karakteristik makülopapüler döküntü, öksürük, konjunktivit, koriza, fotofobi, Koplik lekeleri *Komplikasyonlar*: otitis media, krup, bronkopnömoni ve ensefalit
Atipik kızamık	Çok şiddetli döküntü (distal bölgelerde çok belirgin); veziküller, peteşi, purpura veya ürtiker
Subakut sklerozan panensefalit	Santral sinir sistemi belirtileri (örneğin: kişilik, davranış ve hafıza değişiklikleri; miyoklonik kasılmalar; spastisite ve körlük)

Şekil 58–5. Ağızdaki koplik lekeleri ve **ekzantem**. Koplik lekeleri genellikle kızamık döküntüsünden önce oluşmaktadır ve döküntüleri ortaya çıktıktan sonraki ilk bir veya iki gün boyunca görünebilmektedir. *(Dr JI Pugh, St Albans; Emond RTD, Rowland HAK: A Color Atlas of Infectious Disease, 3rd ed. London, Mosby, 1995. izniyle.)*



Şekil 58–6. Kızamık döküntüsü. *(From Habif TP: Clinical Dermatology: Color Guide to Diagnosis and Therapy. St Louis, Mosby, 1985'den alınmıştır.)*

Kızamığın en korkulan komplikasyonlarından biri **ensefalit** olup, enfekte kişilerin %0,5 kadar az bir kısmında oluşmaktadır, ancak taşıdığı fatalite oranı %15'dir. Ensefalit akut enfeksiyon sırasında nadiren meydana gelebilmektedir, fakat genellikle hastalığın başlangıcından sonra 7-10uncu günlerde ortaya çıkmaktadır. İmmünopatolojik reaksiyonların neden olduğu postenfeksiyöz ensefalit, nöronların demiyelinizasyonu ile ilişkilidir ve büyük çocuklar ile erişkinlerde daha sık meydana gelmektedir.

Atipik kızamık, eski inaktive kızamık aşısı olan ve ardından da vahşi tip kızamık virüsü ile karşılaşan insanlarda görülmüştür. Atenü virüs aşısı ile bağışıklanan kişilerde çok nadiren meydana gelebilmektedir. Yetersiz korunma ile ön sensitizasyon sonrası, vahşi kızamık virüsü ile karşılaşılması immünopatolojik yanıtı artırabilmektedir. Hastalık aniden başlamaktadır ve kızamığın çok şiddetli bir görüntüsüdür.

Subakut sklerozan panensefalit son derece şiddetlidir ve kızamığın çok geç nörolojik sekelidir. Her bir milyon kızamık hastasının yaklaşık 7'sinde görülen SSPE'nin insidansı kızamık aşılama programının sonucu olarak belirgin bir şekilde azalmıştır.

Bu hastalık defektif kızamık virüsünün beyinde persiste kaldığı zaman oluşmaktadır ve yavaş virüs gibi etki etmektedir. Virüs replike olabilmekte ve doğrudan hücreden hücreye yayılabilmektedir, ancak salınmamaktadır. SSPE, 2 yaşından daha küçük yaşta enfekte olan çocuklarda daha prevalandır ve klinik kızamıktan yaklaşık 7 yıl sonra oluşmaktadır. Hastaların kişilik, davranış ve hafızasında değişiklikler gözlenir, ardından da miyoklonik kasılmalar, körlük ve spastisite gözlenir. SSPE'li hastaların kanında ve beyin omurilik sıvısında nadiren yüksek seviyede kızamık antikorları bulunur.

İmmün sistemi baskılanmış ve yetersiz beslenen çocuklar kızamığın ciddi sonuçları için yüksek risk altındadır (Klinik olgu 58–1). T hücre immünitesi eksik çocuklarda **döküntüsüz dev hücre pnömonisi**, meydana gelir. Yetersiz beslenen çocuklarda, çeşitli bakteriyel süperenfeksiyon ve pnömoniler oluşur ve mortalite %25'lere kadar ulaşır.

Klinik Olgu 58–1. İmmün Sistemi Baskılanmış Çocukta Kızamık

Hücre-aracılı immün yanıtın olmaması, immün sistemi baskılanmış bireylerde kızamık enfeksiyonunun ciddi sonlanmasına neden olmaktadır. Pullan ve ark. (Br Med J 1,1562–1565, 1976) tarafından bir olguda, kemoterapi alan akut lenfoblastik lösemili (ALL) bir çocuğa, kızamık virüsüne maruziyetten sonraki 3 gün içinde havuzlanmış immünglobulin verildiği bildirilmiştir. IgG tedavisine rağmen, temastan 23 gün sonra, hemorajik hale gelen yaygın kızamık döküntüleri gelişmiştir. Hastada 39,5°C ateş ve bronkopnömoni mevcuttur. Kızamık virüsü nazofaringeal sekresyonlarda üretilmiş ve immünohistokimya ile dev hücreler (sinsityum) ve sekresyonlardaki kızamık antijeni belirlenmiştir. Kemoterapisi durdurulmuş ve yüklü dozlarda immünglobulin verilmiştir. Hasta döküntülerin başlamasından 1 ay sonra iyileşmeye başlamıştır.

Başka bir vakada, 2,5 yıl boyunca ALL tedavisi alan bir erkek çocuk, ağız çevresinde ciddi HSV enfeksiyonu ve vücudunda da herpes zoster enfeksiyonuna yakalanmıştır. Tedavinin üçüncü yılında kız kardeşinden kaynaklanan kızamık virüsüne maruz kalmıştır ve havuzlanmış IgG verilmiştir. 19 gün sonra, çocukta döküntüsüz hafif solunum semptomları gelişmiştir. 29 gün sonra, çocuk okula gitmeyi istememiş, kötü davranışlar sergilemeye başlamış ve davranış değişiklikleri devam etmiştir. 9 hafta sonra, fokal motor felç, artan uyuşukluk, konuşma bozukluğu ve bilinç kaybı gelişmiş, sonrasında da felcin başlamasından sonraki 8 gün içinde koma ve ölüm gelişmiştir. Serolojisi, kızamık antikorlarının olmadığını göstermiştir. Otopsi, akciğerlerde CMV'nin varlığını ancak kızamığın olmadığını göstermiştir. Beyinde geniş dejenerasyonlar gözlenmiş, ancak alınan örneklerde virüs izole edilmemiştir. Beyin kesitleri, sitoplazmada kızamık nükleokapsidlerine benzer tübüler yapıda, geniş intranükleer ve sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri gösterilmiştir. Subakut sklerozan panensefalitli bireylerden elde edilmiş antikor ve anti-kızamık antikorunun kullanıldığı immünfloresan yöntemi ile kızamık antijeninin varlığı gösterilmiştir. Bu bulgular, kızamığın kompotent T-hücre yanıtı eksikliğine neden olması nedeni ile ortaya çıkan şiddetli patolojiyi göstermektedir. İmmün kontrolün yok olması; virüsün beyine ilerlemesine ve orada virüsün kendisinin veya bir varyantının (SSPE), ensefalite yol açan patolojiye neden olmasına izin vermiştir.

Laboratuvar Tanısı

Kızamığın klinik görünümü genellikle çok karakteristik olup, tanının konması için laboratuvar testleri nadiren gereklidir. Kızamık virüsünü izole etmek ve üretmek güçtür, ancak primer insan veya maymun hücre kültürlerinde üreyebilmektedir. Solunum yolu salgıları, idrar, kan ve beyin dokusu tavsiye edilen örneklerdir. Solunum ve kan örneklerinin toplanmasında en iyi zaman prodromal dönem ve döküntünün görünmesinden sonraki 1–2 gündür.

Kızamık antijeni faringeal hücrelerden veya üriner sedimentten immünfloresan yöntem ile tespit edilebilmekle birlikte, kızamık genomu sözü edilen örneklerin herhangi birinden "reverse transcriptase polymerase chain reaction" (RT-PCR) ile identifiye edilebilmektedir. Karakteristik sitopatik etkisi; sitoplazmik inklüzyon cisimcikli çok çekirdekli dev hücreler olup, üst solunum yolu ve üriner sedimentten elde edilen hücrelerin Giemsa boyanması ile görünebilmektedir.

Antikor, özellikle immünglobulin (Ig)M, döküntünün olduğu zaman tespit edilebilmektedir. Kızamık enfeksiyonu, akut safha ve konvelasan safha sırasında elde edilen serumlar arasında serokonversiyon bulunması ile veya kızamık spesifik antikorlarının titresindeki 4 kat artışın tespit edilmesi ile doğrulanabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Daha önce belirtildiği gibi ABD'de 1963'den beri kullanılan canlı atenü kızamık aşısı, kızamık insidansındaki önemli azalmadan sorumludur. Orijinal Edmonston B aşısının Schwartz veya Moraten atenü suşları günümüzde kullanılmaktadır. Canlı atenü kızamık aşısı, kabakulak ve kızamıkçık ile kombine bir şekilde (**MMR aşısı**) ve suçiçeği (varicella) aşısı 2 yaşındaki bütün çocuklarda uygulanmaktadır (Kutu 58–4). Erken çocukluk

Kutu 58-4. Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık (MMR) aşısı*

Bileşim: Canlı atenü virüsler
Kızamık: Edmonston B suşunun Schwartz veya Moraten varyantları
Kabakulak: Jeryl Lynn suşu
Kızamıkçık: RA/27–3 suşu
Aşılama şeması: 15–24. aylarda, 4–6 yaşlarında veya ortaokuldan önce (12 yaş)
Etkinlik: Tek bir doz ile %95 oranında yaşam boyu immünite

** Adult immünization, Morb Mortal Wkly Rep 40(RR-12), 1991.*

Kutu 58-5. Parainfluenza Virüslerin Hastalık Mekanizmaları

Bu virüslerin 4 serotipi mevcuttur.
Enfeksiyon **solunum yolu ile sınırlıdır**: üst solunum yolu hastalığı çok yaygındır, ancak ciddi hastalık alt solunum yolu enfeksiyonunda meydana gelebilmektedir.
Parainfluenza virüsler, viremiye sebep olmazlar veya hastalık sistemik hale gelmez.
Hastalık soğuk algınlığı benzeri semptomları; bronşit (bronşiyal tüplerin inflamasyonu) ve krupu (laringotrakeobronşit) içermektedir.
Enfeksiyon, kısa süreli koruyucu immüniteye sebep olmaktadır.

dönemindeki immünizasyon, aşıların %95'inden daha fazlasında başarılı olmasına rağmen, birçok bölgede ilkokul ve ortaokul döneminden önce aşı tekrarı gerekmektedir. Daha önce belirtildiği gibi, 1963'de uygulamaya giren ölü kızamık aşısı koruyucu değildi ve aşılananların oldukça ciddi kızamık enfeksiyonu geçirmeleri nedeni ile bu aşının kullanımına devam edilmemiştir. Kızamığın tamamen insan virüsü olması ve tek bir serotipinin olması eradikasyon için iyi bir aday olmasına neden olmuştur. Fakat bu durum, aşının dağıtıldığı bölgelerdeki (örneğin Afrika) soğukta saklama olanakları ve dağıtım ağındaki zorluklar nedeni ile gerçekleşememiştir.

Endemik kızamığın görüldüğü bölgelerdeki hastaneler, nozokomiyal bulaş riskini azaltmak için çalışanlarını aşılatmayı veya immün durumunu kontrol etmeyi isteyebilmektedirler. İmmün sistemi baskılanmış duyarlı kişilerin etkenle karşılaşması durumunda, klinik hastalık riskini veya şiddetini azaltmak için, bu kişilere immünglobulin verilmesi gerekmektedir. Bu ürün karşılaşmadan sonraki 6 gün içinde verildiğinde oldukça etkilidir. Kızamık için spesifik antiviral tedavi mevcut değildir.

Parainfluenza Virüsler

1950'lerin sonunda bulunan parainfluenza virüsler, genellikle **orta şiddette soğuk algınlığı benzeri semptomlara** neden olan solunum virüsleri olup, **ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına** da neden olabilmektedirler. Parainfluenza genusu içinde 4 serolojik tip insan patojenidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonunun önemli bir nedeni olarak RSV'den sonra ikinci derecede tip 1, 2 ve 3 gelmektedir. Bunlar özellikle **laringotrakeobronşit (krup)** ile ilişkilidirler. Tip 4 çocuklarda ve erişkinlerde, sadece **orta derecede** üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır.

Patogenez ve İmmünite

Parainfluenza virüsler üst solunum yolu epitel hücrelerini enfekte ederler (Kutu 58–5). Virüs, kızamık ve kabakulak virüslerinden çok daha hızlı replike olmaktadır ve dev hücre formasyonu ile hücre lizisine neden olabilmektedir. Kızamık ve kabakulak virüslerinin aksine parainfluenza virüsleri nadiren viremiye neden olurlar. Virüsler genellikle üst solunum yolunda kalırlar ve sadece soğuk algınlığı benzeri semptomlara neden olurlar. Vakaların yaklaşık %25'inde, virüs alt solunum yoluna yayılır ve %2-3'ünde de hastalık laringotrakeobronşit şeklinde sürebilmektedir.

Hücre aracılı immün yanıt hücre hasarı ve korunmaya neden olabilmektedir. IgA yanıtı koruyucudur fakat kısa sürelidir. Parainfluenza virüsler, bellek gelişmesini sınırlandırmak üzere, hücre aracılı immüniteyi yönlendirebilmektedir. Birçok serotip ve doğal enfeksiyon sonrası kısa süreli immünite, reenfeksiyonu yaygın hale getirmektedir. Ancak reenfeksiyon durumunda hastalık orta şiddettedir, bu da kısmi immüniteyi göstermektedir.

Epidemiyoloji

Parainfluenza virüsler her yerde bulunmaktadır ve enfeksiyon oldukça yaygındır (Kutu 58–6). Virüs insanlar arasında temas ve solunum damlacıkları ile taşınmaktadır. Primer enfeksiyon genellikle bebeklerde ve 5 yaşından küçük çocuklarda meydana gelmektedir. Reenfeksiyon yaşam boyu meydana gelmektedir, bu da kısa süreli immüniteyi göstermektedir. Parainfluenza 1 ve 2

Kutu 58-6. Parainfluenza Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Serbest zarflı viryon, kuruluk ve asitten kolaylıkla etkilenerek inaktive olmaktadır.
Bulaşma periyodu, semptomlardan önce gelmektedir ve semptomlar olmadığında da meydana gelebilmektedir.
Konak aralığı insanlar ile sınırlıdır.
Reenfeksiyon, yaşamın ileri dönemlerinde meydana gelebilmektedir.

Bulaşma

Serbest damlacık şeklindeki aerosollerin inhalasyonu.

Kimler Risk Altındadır?

Çocuklar: orta şiddette hastalık veya krup için risk altındadır
Erişkinler: orta şiddette semptomlar ile birlikte görülen reenfeksiyon için risk altındadır.

Coğrafya/Mevsim

Virüs her yerde bulunmaktadır ve dünya genelinde dağılıma sahiptir.
İnsidansı mevsimseldir.

Kontrol Şekilleri

Kontrol şekli bulunmamaktadır.

enfeksiyonları krupun en önemli nedenidir ve genellikle sonbahar mevsiminde görülür, buna karşın parainfluenza 3 enfeksiyonları yıl boyunca meydana gelmektedir. Bu virüslerin hepsi hastane içinde kolayca yayılmaktadır ve yeni doğan servisleri ile pediatri servislerinde salgına neden olabilmektedir.

Klinik Sendromlar

Parainfluenza 1, 2 ve 3, **orta şiddette soğuk algınlığı benzeri üst solunum yolu enfeksiyonlarından** (koriza, farenjit, hafif bronşit, nefes darlığı ve ateş), **bronşiyolit** ve **pnömoniye** kadar varan solunum kanalı sendromlarına neden olabilmektedir. Büyük çocuklar ve erişkinler genellikle küçük çocuklarda görülenden daha hafif enfeksiyon geçirirler, ancak erişkinlerde pnömoni meydana gelmektedir.

Bebeklerde parainfluenza virüs enfeksiyonu, erişkinlerdeki enfeksiyondan daha ciddi olabilmektedir ve bronşiyolit, pnömoni, özellikle de krup (laringotrakeobronşit)'a neden olmaktadır. Krup solunum yolunu tıkayabilen subglottal şişme ile sonuçlanmaktadır. Enfekte hastalarda inkübasyon periyodundan sonraki 2-6ncı günlerde; ses kısıklığı, "fok havlaması" şeklinde öksürük, taşipne, taşikardi, sternumun üstünde çökme gelişmektedir. En önemli ayırıcı tanı *Haemophilus influenzae*'nın sebep olduğu epiglottitdir.

Laboratuvar Tanı

Parainfluenza virüs nazal yıkantı sıvıları ile solunum salgılarından izole edilmektedir ve primer maymun böbrek hücrelerinde iyi üremektedir. Diğer paramiksovirüsler gibi, viryonlar laboratuvara taşınma sırasında dayanıksızdır. Aspiratlar ve hücre kültüründe virüs ile enfekte hücrelerin varlığı sinsityum bulgusu ile gösterilmekte ve immünfloresan ile belirlenmektedir. İnfluenza virüslerinin hemaglütinini gibi, parainfluenza virüslerinin hemaglütinini de, hemadsorbsiyon ve hemaglütinasyona neden olmaktadır. Virüs serotipi, hemadsorbsiyon veya hemaglütinasyonu bloke eden spesifik antikorların kullanılması ile belirlenebilmektedir (hemaglütinasyon önlenim). Hızlı RT-PCR teknikleri, solunum sekresyonlarından parainfluenza virüslerin tespit edilmesi ve belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Krupun tedavisi, soğuk veya sıcak buharın nebulizatör ile verilmesinden ve üst solunum yolunun dikkatle izlenmesinden oluşmaktadır. Nadir durumlarda, entübasyon gerekli olabilmektedir.

Ölü aşı ile aşılama etkili değildir, çünkü muhtemelen lokal salgısal antikor yanıtını ve uygun hücresel immüniteyi indüklemede başarısız olmaktadırlar. Canlı atenü aşı ise bulunmamaktadır.

Kabakulak Virüsü

Kabakulak virüsü; akut, benign viral **parotitisin** (tükürük bezlerinin ağrılı şişmesi) nedenidir. Kabakulak, kızamık ve kızamıkçık canlı aşıları birlikte kombine bir şekilde verilen canlı aşının kullanılmaya başlandığı ülkelerde nadiren görülmektedir.

Kutu 58-7. Kabakulak Virüsünün Hastalık Mekanizmaları

Virüs, solunum kanalındaki epitel hücrelerini enfekte eder.
Virüs, viremi yolu ile sistemik olarak yayılmaktadır.
Parotis bezi, testisler ve santral sinir sisteminin enfeksiyonu meydana gelmektedir.
Başlıca semptomu, inflamasyonun neden olduğu parotis bezlerindeki şişmedir.
Hücre-aracılı immünite enfeksiyonun kontrolü için önemlidir ve bazı semptomların oluşmasından sorumludur. Virüsün hücreden hücreye yayılma yeteneği nedeni ile antikor yeterli değildir.

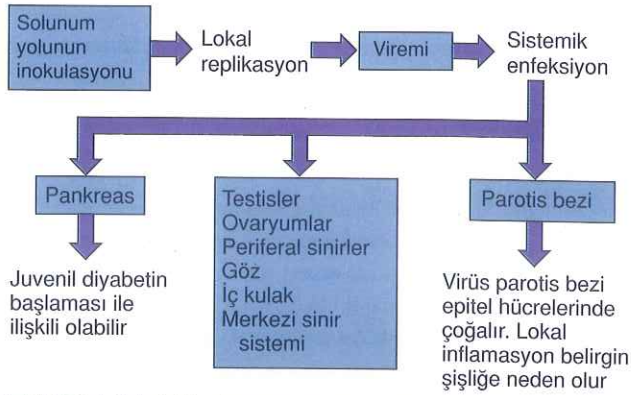
Kabakulak virüsü, 1945'de embriyonlu yumurtalarda ve 1955'de hücre kültüründe izole edilmiştir. Virüs, parainfluenza 2 ile oldukça yakın ilişkilidir, fakat parainfluenza virüsler ile çapraz immüniteye sahip değildir.

Patogenez ve İmmünite

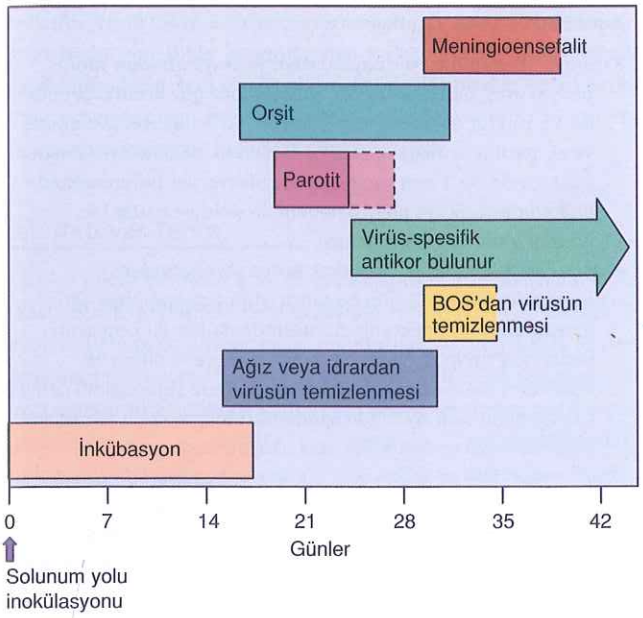
Sadece bir serotipe sahip olduğu bilinen kabakulak virüsü, hücrelerde litik enfeksiyona neden olur (Kutu 58–7). Enfeksiyon üst solunum yolundaki epitel hücrelerinden başlar ve virüs, Stensen kanalından geçerek veya viremi yolu ile **parotis bezini** enfekte eder. Virüs viremi yolu ile tüm vücuda yayılarak, testisler, ovaryum, pankreas, tiroid bezi ve diğer organları enfekte eder. Santral sinir sistemi, özellikle meninkslerin enfeksiyonu enfekte kişilerin %50 kadarında meydana gelmektedir (Şekil 58–7). Temel olarak semptomlardan inflamatuvar yanıt sorumludur. İnsan enfeksiyonunun akış süreci şekil 58-8'de gösterilmiştir. Gelişen immünite ise yaşam boyu sürmektedir.

Epidemiyoloji

Kabakulak, kızamık gibi etkenin sadece bir serotipi olan oldukça bulaşıcı bir hastalıktır ve sadece insanları enfekte eder (Kutu 58–8). Aşılama programları olmadığında, 15 yaşına kadar insanların %90'ında enfeksiyon oluşmaktadır. Virüs, insanlar arasında doğrudan temas yolu ile ve solunum damlacıkları ile yayılır. Virüs, asemptomatik kişilerin ve klinik hastalığın



Şekil 58–7. Kabakulak virüsünün vücutta yayılım mekanizması.



Şekil 58–8. Kabakulak virüs enfeksiyonunun akış süreci.

gelişmesinden önce 7 gün süresince solunum salgılarından salınmaktadır, bu nedenle virüsün yayılmasını kontrol etmek hemen hemen mümkün değildir. Kapalı alanlarda yaşamak veya çalışmak virüsün yayılmasını kolaylaştırmaktadır ve enfeksiyonun insidansı kış ve bahar aylarında çok fazladır.

Klinik Sendromlar

Kabakulak enfeksiyonu sıklıkla asemptomatiktir. Klinik hastalık, ateş ile birlikte hemen her zaman bilateral parotit ile kendini göstermektedir. Başlangıç anidir ve oral muayenede Stensen (**Parotis**) kanalının girişinde kızarıklık ve şişkinlik gözlenmektedir. Diğer bezlerin şişkinliği (epididimorşit, ooforit, mastit, pankreatit ve tiroidit) ve meningoensefalit viral enfeksiyonun başlamasından birkaç gün sonra meydana gelebilmektedir ancak parotitisin gözlenmediği durumlar da olabilmektedir. Kabakulak orşitinden kaynaklanan şişme steriliteye neden olabilmektedir. Kabakulak virüsü hastaların yaklaşık %50'sinde santral sinir sistemine karışabilmektedir, etkilenenlerin %10'u ise her 1000 ensefalit vakasının 5'i ile orta şiddette menenjit gösterebilmektedirler.

Kutu 58-8. Kabakulak Virüsünün Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler
Serbest zarflı viryon, kuruluk ve asitten kolaylıkla etkilenerek inaktive olmaktadır. Bulaşma periyodu, semptomlardan önce gelmektedir. Virüs asemptomatik saçılmaya sebep olabilir. Konak aralığı insanlar ile sınırlıdır. Sadece bir serotipi mevcuttur. İmmünite yaşam boyudur.
Bulaşma
Serbest damlacık şeklindeki aerosollerin solunması.
Kimler Risk Altındadır?
Aşılanmamış insanlar. İmmün sistemi baskılanmış kişiler (bu kişilerde hastalık çok ciddi sonuçlanır).
Coğrafya/Mevsim
Virüs dünya genelinde bulunmaktadır. Virüs, kış sonu ve ilkbaharın başlarında endemiktir.
Kontrol Şekilleri
Canlı atenüe aşı (Jeryl Lynn suşu), MMR aşısının bir parçasıdır.

Laboratuvar Tanısı

Virüs, tükürük, idrar, farinks, Stensen kanalındaki sekresyonlardan ve beyin omurilik sıvısından elde edilebilmektedir. Virüs semptomların başlamasından sonra yaklaşık 5 gün boyunca tükürük ve 2 hafta boyunca idrarda bulunmaktadır. Kabakulak virüsü maymun böbrek hücre kültürlerinde iyi üremektedir ve çok çekirdekli dev hücre formasyonuna neden olmaktadır. Kobay eritrositlerinin hemadsorbsiyonu da virüs ile enfekte hücrelerde viral hemaglütinin nedeni ile meydana gelmektedir.

Klinik tanı serolojik testler ile doğrulanabilmektedir. Virüs spesifik antikor seviyesindeki 4 kat artış veya kabakulak spesifik IgM antikorlarının tespiti aktif enfeksiyonu göstermektedir. ELISA, immünfloresan testler ve hemaglütinasyon önlenim testleri, kabakulak virüsü antijeni veya antikorunun tespit edilmesinde kullanılabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Aşılar, sadece kabakulak enfeksiyonunun yayılmasının önlenmesinde etkili öneme sahiptir. ABD'de 1967'de canlı atenü aşının (Jeryl Lynn aşısı), MMR aşısının bir parçası olarak kullanılmaya başlanması ile enfeksiyonun yıllık insidansı her 100.000'de 76'dan 2'ye düşmüştür. Tedavisinde antiviral ajanlar kullanılmamaktadır.

Respiratuvar Sinsityal Virüs

RSV, ilk defa 1956 yılında bir şempanzeden izole edilmiştir ve *Pneumovirus* genusunun bir üyesidir. Diğer paramiksovirüslerden farklı olarak RSV'nin hemaglütinin ve nöraminidaz aktivitesi bulunmamaktadır. Etken, bebekler ve küçük çocuklarda ölümcül akut solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir. Virüs 2 yaşına kadar hemen hemen herkesi enfekte etmektedir ve reenfeksiyonlar erişkin bireyler arasında bile yaşam boyu meydana gelmektedir.

Patogenez ve İmmünite

RSV, solunum yolu ile sınırlı bir enfeksiyon oluşturmaktadır (Kutu 58–9). İsminden de anlaşıldığı gibi RSV, sinsityum oluşumuna neden olmaktadır. RSV'nin patolojik etkisine esas olarak, solunum epiteline doğrudan viral invazyon ve ardında da immünolojik hücre hasarı neden olmaktadır. Bronş ve bronşiyollerin nekrozu,

Kutu 58-9. Respiratuvar Sinsityal Virüs Hastalık Mekanizmaları

Virüs, solunum kanalının lokalize enfeksiyonuna neden olur.
Virüs, viremiye neden olmaz veya sistemik yayılımı yoktur.
Pnömoni, virüsün sitopatik yayılımından (sinsityum oluşumu) kaynaklanmaktadır.
Bronşiyolit, büyük olasılıkla konağın immün yanıtı aracılığıyla olmaktadır.
Küçük çocukların dar solunum yolları, virüsün neden olduğu patolojik etki ile kolaylıkla yıkanmaktadır.
Maternal antikor, bebekleri enfeksiyondan korumamaktadır.
Doğal enfeksiyon, reenfeksiyonları engellememektedir.
Uygun olmayan aşılama, hastalığın ciddiyetini arttırmaktadır.

küçük hava yolları içinde mukus, fibrin ve nekrotik materyalden oluşan tıkaç oluşumuna neden olmaktadır. Küçük çocukların dar hava yolları ise bu tıkaçlar ile kolaylıkla tıkanmaktadır. Doğal enfeksiyon, reenfeksiyona karşı korumamaktadır ve ölü aşı ile aşılamanın ise daha sonradan ortaya çıkan hastalığın şiddetini arttırdığı gözlenmiştir.

Epidemiyoloji

RSV, küçük çocuklarda oldukça yaygındır. Dünya çapında yıllık enfeksiyon oranı 64 milyon ve mortalite oranı 160.000 olup, bütün çocuklar 2 yaşına kadar enfekte hale gelmektedirler (Kutu 58–10). Bu vakaların %25–33 kadarı alt solunum yolu ile ilişkilidir ve %1'i ise hastane bakımını gerektirecek ciddiyettedir (ABD'de her yıl 95.000 kadar çocukta meydana gelmektedir).

Kutu 58-10. Respiratuvar Sinsityal Virüsün Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Serbest zarflı viryon, kuruluk ve asitten kolaylıkla etkilenerek inaktive olmaktadır.
Bulaşma periyodu, semptomlardan önce gelmektedir ve semptomlar olmadığında da meydana gelebilmektedir.
Konak aralığı insanlar ile sınırlıdır.

Bulaşma

Serbest damlacık şeklindeki aerosollerin solunması.

Kimler Risk Altındadır?

Bebekler: alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşiyolit ve pnömoni).
Çocuklar: hastalığın spektrumu, orta şiddetten pnömoniye kadar varabilmektedir
Erişkinler: orta şiddette semptomlar ile birlikte görülen reenfeksiyon.

Coğrafya/Mevsim

Virüs her yerde bulunmaktadır ve dünya genelinde dağılıma sahiptir.
İnsidansı mevsimseldir.

Kontrol Şekilleri

İmmünglobulin yüksek risk altındaki bebeklerde kullanılabilmektedir.
Ribavirin, aerosol şeklinde ciddi hastalıklı bebeklerde kullanılabilmektedir.

Kutu 58-11. Klinik Özetler

Kızamık: 18 yaşındaki bir bayan, Haiti'ye seyahatinden sonra gelişen ateş, öksürük, burun akıntısı, hafif göz kızarıklığı nedeni ile 10 gündür evinde bulunmaktadır. Şu an da ise, yüz gövde ve ekstremitelerinde, kırmızı, hafif kabarık döküntülere sahiptir. Ağız içinde ise 1 mm çapında beyaz lezyonlar bulunmaktadır. Bu kadına yumurta alerjisi nedeni ile şimdiye kadar hiç kızamık aşısı uygulanmamıştır.

Kabakulak: 30 yaşındaki bir erkek Rusya seyahatinden dönmektedir ve 1–2 gün boyunca iştah azalması, baş ağrısı şikayetleri bulunmaktadır. Sonrasında da her iki çenesinin kenarında şişkinlik oluşmuştur. Şişkinlik, çene altına ve kulakların önüne doğru genişlemiştir. Çene şişkinliğinin ortaya çıkmasından sonraki 5 gün içinde hastada, mide bulantısı ve alt abdominal ve testiküler ağrı şikâyeti başlamıştır.

Krup: 2 yaşındaki az iştahlı yeni yürümeye başlayan bir bebek, boğaz ağrısı, ateş, kısık ses ve "fok havlaması" şeklinde öksürük mevcuttur. İnhalasyon sırasında tiz bir ses duyulmaktadır (gırtlaktaki darlıktan dolayı sesli nefes alma). Burun deliklerindeki kızarıklık nefes almadaki güçlüğü göstermektedir.

RSV enfeksiyonları hemen hemen her zaman kış mevsiminde meydana gelmektedir. Zaman zaman yıl atlayabilen influenzadan farklı olarak, RSV epidemileri her yıl meydana gelmektedir.

Virüs çok bulaşıcı olup, inkübasyon periyodu 4–5 gündür. Virüsün çocuk yuvaları, özellikle de çocuk yoğun bakım odalarına girişi çok tehlikeli olabilmektedir. Bu durumda küçük çocukların hepsi enfekte hale gelir ve enfeksiyon oldukça büyük morbidite ve bazen de ölüme sebep olmaktadır. Virüs, cansız cisimler aracılığı ile ellerle ve bir dereceye kadar da solunum yolu ile taşınmaktadır.

Belirtildiği gibi RSV, 4 yaşına kadar özellikle şehir merkezindeki neredeyse tüm çocukları enfekte etmektedir. Salgınlar erişkin topluluklar (örneğin huzurevleri) arasında da meydana gelmektedir. Virüs günlerce özellikle küçük çocukların solunum sekresyonları ile saçılmaktadır.

Klinik Sendromlar (Kutu 58–11)

RSV **soluk algınlığından pnömoniye** kadar solunum hastalıklarından her birine neden olabilmektedir (Tablo 58–4). Belirgin burun akıntısı ile birlikte olan üst solunum yolu enfeksiyonu büyük çocuk ve erişkinlerde oldukça yaygındır. **Bronşiyolit,** çok ciddi alt solunum yolu hastalığı olup, bebeklerde meydana gelebilmektedir. Bronşiyol düzeyindeki yangı nedeni ile **hava hapsi (air trapping)** ve azalmış ventilasyon bulunmaktadır. Klinik olarak hastalarda genellikle düşük derece ateş, taşipne,

Tablo 58-4. Respiratuvar Sinsityal Virüs Enfeksiyonunun Klinik Sonuçları

Hastalık	Etkilenen Yaş Grubu
Bronşiyolit, pnömoni veya her ikisi	1 yaşından daha küçük çocuklarda; ateş, öksürük, dispne ve siyanoz
Febril rinit ve farenjit	Çocuklar
Soğuk algınlığı	Büyük çocuklar ve erişkinler

taşikardi ve akciğer üzerinde ekspiratuvar hırıltı bulunmaktadır. Bronşiyolit genellikle kendiliğinden iyileşmektedir, fakat küçük çocuklarda daha ciddi gözlenebilmektedir. Prematüre bebeklerde, altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde ve immün sistemi baskılanmış kişilerde öldürücü olabilmektedir.

Laboratuvar Tanısı

RSV'yi hücre kültüründe izole etmek zordur. Enfekte hücrelerde nazal yıkantı sıvılarında viral genomun varlığı RT-PCR tekniği ile tespit edilebilmektedir ve ticarî immünfloresan ve ELISA testleri viral antijenin tespiti için kullanılabilmektedir. Serokonversiyon veya antikor titresindeki 4 katlı veya daha fazla artışın saptanması, epidemiyolojik amaçlı tanının doğrulanmasında kullanılabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi destekleyici olup, oksijen, intravenöz sıvı ve nebulizasyon ile soğuk buhar verilmesinden oluşmaktadır. Bir guanozin analoğu olan **ribavirin**, hastalığın çok ciddi sonuçlarına predispozan hastaların (örneğin prematüre veya immün sistemi baskılanmış bebekler) tedavisinde onay almıştır. Bu ilaç inhalasyon (nebulizasyon) ile verilmektedir.

Anti-RSV immünglobulini ile **pasif immünizasyon** prematüre bebeklerde kullanılabilmektedir. Enfekte çocukların izole edilmesi gereklidir. Enfeksiyon kontrol önlemleri, enfekte olmayan hastalara virüsün taşınmasını önlemek amacıyla, enfekte çocuklar ile ilgilenen hastane personeli için gereklidir. Bu önlemler, el yıkanması ve koruyucu elbise, gözlük ve maske giyilmesini içermektedir.

Günümüzde RSV profilaksisinde kullanılabilen bir aşı mevcut değildir. Daha önce kullanılan aşı inaktif RSV içermekteydi ve aşılama sonrası canlı RSV virüsüne maruz kalan kişilerde daha ciddi RSV hastalığına sebep olmuştur. Bu gelişmenin, vahşi tip virüse maruz kalındığında artmış immünolojik yanıtın bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

İnsan Metapnömovirüs

İnsan metapnömovirüs, pnömovirüs ailesinin son zamanlarda tanımlanan bir üyesidir. RT-PCR tekniklerinin kullanılması pnömovirüsleri tanımlamanın ve diğer solunum yolu virüslerinden ayırmanın temel yolu olmuş ve olmaktadır. Virüsün özellikleri, hücre kültüründe üreme güçlükleri sebebi ile son zamanlara kadar bilinmiyordu. Virüs her yerde bulunmaktadır ve beş yaşındaki çocukların hemen hemen hepsi bu virüs enfeksiyonunu geçirmiş olup, seropozitifliğe sahiptirler.

RSV ile yakın ilişkili olup, insan metapnömovirüs enfeksiyonları asemptomatik olabilmektedir ve yaygın soğuk algınlığı benzeri hastalığa veya ciddi bronşiyolit ve pnömoniye neden olabilmektedir. Seronegatif çocuklar, yaşlı ve immün sistemi baskılanmış bireyler hastalık için risk altındadır. İnsan metapnömovirüs, muhtemelen çocuklarda soğuk algınlıklarının %15'inden sorumludur ve özellikle otitis media ile komplike olmaktadırlar. Hastalığın bulguları, genellikle öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve yüksek ateşi içermektedir. Metapnömovirüs ile enfekte hastaların yaklaşık %10'unda, nefes darlığı, dispne, pnömoni, bronşit veya bronşiyolit görülmektedir. Diğer soğuk algınlığı etkenleri gibi, virüsün laboratuvar identifikasyonu rutin olarak gerçekleştirilmemekte, ancak RT-PCR yöntemi ile gerçekleştirilebilmektedir. Destekleyici bakım, bu enfeksiyon için kullanılan tek tedavi yöntemidir.

Nipah ve Hendra Virüsler

Yeni bir paramiksovirüs olan Nipah virüs, 1998 yılında Malezya ve Singapur'da ciddi bir ensefalit salgınından sonra izole edilmiştir. Nipah virüs, diğer paramiksovirüslere göre, 1994 yılında Avustralya'da bulunan Hendra virüsler ile çok daha yakın ilişkilidir. Her iki virüs de, domuzlar, insan, köpekler, atlar, kediler ve diğer memelileri içeren geniş bir konak aralığına sahiptir. Nipah virüs için rezervuar meyve yiyen yarasalardır. Virüs, enfekte yarasa ile kontamine olmuş meyvelerden bulaşabilmekte veya domuzlarda çoğaldıktan sonra insanlara yayılabilmektedir. İnsanlar bu virüsler için rastlantısal konaklardır, ancak insan enfeksiyonu çok ciddi sonuçlanmaktadır. Hastalığın bulguları, grip benzeri semptomlar, felç ve komayı içermektedir. 1999 yılında meydana gelen 269 vakanın 108'i ölüm ile sonuçlanmıştır. Bangladeş'te, 2004 yılında gerçekleşen başka bir epidemi ise daha yüksek mortalite oranına sahiptir.

Olgu Çalışmaları ve Sorular

18 yaşında üniversite birinci sınıf öğrencisinin, öksürük, burun akıntısı ve konjunktivit şikâyeti vardır. Kampüs sağlık merkezindeki doktor, hastanın ağzının içinde küçük beyaz lezyonların farkına varmıştır. Ertesi gün yaygın, birbirine karışan kırmızı döküntüler, yüz ve boynunu kaplamıştır.

1. Bu olgunun kızamığın tanısındaki klinik özellikleri nelerdir?
2. Tanının doğrulanmasında kolaylıkla kullanılabilecek laboratuvar testleri var mıdır? Eğer varsa, nelerdir?
3. Bu hasta için uygulanabilecek tedavi var mıdır?
4. Bu hasta ne zaman bulaştırıcıdır?
5. Bu hastalık neden ABD'de yaygın değildir?
6. Bu kişinin 18 yaşında, kızamığa duyarlı olmasının nedenleri ne olabilir?

13 aylık bir çocuk; birkaç gündür burun akıntısı, hafif öksürük ve düşük derece ateşe sahiptir. Öksürük kötüleşmiş ve "havlama" benzeri duyulmaktadır. Çocuk heyecanlandığında hırıltı sesi çıkarmaktadır. Çocuğun durumu, öksürük dışında iyidir. Boynunun lateral radyografisinde subglottal daralma gözlenmiştir.

1. Bu semptomların spesifik ve yaygın isimleri nelerdir?
2. Benzer klinik görünüme neden olabilecek diğer etkenler nelerdir (ayırıcı tanı)?
3. Tanıyı doğrulayacak kolaylıkla uygulanabilen laboratuvar testleri var mıdır? Eğer varsa, nelerdir?
4. Bu çocuk için uygulanabilecek tedavi var mıdır?
5. Bu çocuk ne zaman bulaştırıcıdır ve virüs nasıl taşınmaktadır?

Kaynakça

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, Wiley, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: Public-sector vaccination efforts in response to the resurgence of measles among preschoolaged children: United States, 1989-1991. Morb Mortal Wkly Rep 41:522-525, 1992.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Galinski MS: Paramyxoviridae: Transcription and replication. Adv Virus Res 40:129-163, 1991.

Griffin DE, Oldstone MB (Eds.): History and Basic Biology Series: Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol. 329. New York, Springer-Verlag, 2009.

Griffin DE, Oldstone MB (Eds.): Pathogenesis and Control Series: Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol. 330. New York, Springer-Verlag, 2009.

Hart CA, Broadhead RL: Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases, St Louis, Mosby, 1992.

Hinman AR: Potential candidates for eradication. Rev Infect Dis 4: 933-939, 1982.

Gershon, et al: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. St Louis, Mosby, 2004.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Lennette EH: Laboratory Diagnosis of Viral Infections, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 1999.

Meulen V, Billeter MA: Measles virus. In Curr Top Microbiol Immunol, Vol. 191: Berlin, Springer-Verlag, pp 1-196.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

Web Siteleri

Burnett M, Krusinski P: Measles, Rubeola (2007, online): Available at http://www.emedicine.com/derm/topic259.htm#section~AuthorsandEditors

Demirci CS, Abuhammour W: Mumps (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/ped/topic1503.htm

Fennelly GJ: Measles (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/ped/topic1388.htm

Krilov LR: Respiratory Syncytial Virus Infection (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/ped/topic2706.htm

59

Ortomiksovirüsler

Çeviren: Fatih Köksal

Orthomyxoviridea ailesinin üyeleri influenza A, B ve C virüsleridir ve sadece influenza A ve B virüsleri insanlarda ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır. Ortomiksovirüsler zarflı virüslerdir. Segmentli **negatif sarmallı RNA genomuna** sahiptirler ve bu segmentli genomik yapı virüsün farklı insan ve hayvan (influenza A) suşları arasında gen segmentlerinin yer değiştirmesi (reassortment) ve mutasyonları yolu ile yeni suşların gelişmesine imkân sağlar. Bu genetik değişkenlik dünya genelinde **influenza epidemilerine (mutasyonlar: drift)** ve **periyodik olarak görülen pandemilere (reassortment: shift)** sebep olur.

İnfluenza en sık görülen ve önem arz eden viral enfeksiyonlardan birisidir. Tarihin eski çağlarından beri influenza **epidemileri (lokal yayılım)** tanımlanmıştır. En bilinen influenza **pandemisi (tüm dünyaya yayılmış)** olan İspanyol gribi 1918'den 1919'a kadar tüm dünyada yayılarak, 20–40 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. Bu dönemde influenza enfeksiyonlarına bağlı olarak gerçekleşen ölümler, I. Dünya Savaşı süresince gerçekleşen ölümlerden çok daha fazla olmuştur. Yeni influenza suşları ile 1918, 1947, 1957, 1968 ve 1977 yıllarında yeni pandemiler görülse de daha sonraki dönemlere pandemilere rastlanmamıştır. İlk defa 1997 yılında Hong Kong'da bildirilen kuş gribi salgınından sonra yeni virüs suşları tespit edilmiştir. Ancak, ciddî sonuçlar beklenen risk grubu hastalar için günümüzde profilaktik aşı formları ve antiviral ilaçlar bulunmaktadır

İnfluenza virüsleri solunum yolu semptomlarına ve klâsik grip semptomları olan ateş, halsizlik, baş ağrısı ve kas ağrılarına (tüm vücutta yaygın) sebep olurlar. **Grip** terimi diğer birçok viral (intestinal grip) ve solunum yolu enfeksiyonu için yanlış olarak kullanılmaktadır (örn., "intestinal grip").

Yapı ve Çoğalma

İnfluenza viryonları pleomorfik olup, siferik veya tübüler şekilde görülürler (Kutu 59-1 ve Şekil 59-1) ortalama büyüklükleri 80-120 nm kadardır. Zarf iki glikoprotein, **hemaglütinin (HA)** ve **nöraminidaz (NA)**, bir **membran proteini (M_2)** içerir ve internal **matriks proteinine (M_1)** bağlıdır. İnfluenza A ve B virüslerinin genomu her biri **nükleoprotein (NP)** ile ilişkili olan negatif polariteli RNA içeren **sekiz farklı helikal nükleokapsid segmentine** ve **transkriptaza (RNA polimeraz elemanları: PB1, PB2, PA)** sahiptir. Sadece influenza C yedi genomik segmente sahiptir.

İnfluenza A virüsündeki genetik segmentler 890 ila 2340 baz çifti arasında uzunluğa sahiptir. Non-strüktürel proteinler (NS_1 ve NS_2), M_1 ve M_2 proteinleri hariç, proteinlerin tamamı farklı segmentler üzerinde kodlanır.

Hemaglütinin formları sivri uçlu trimerler şeklinde olup her bir ünite proteazlarla aktifleştirilir ve disülfit bağlarla birbirine tutunan iki alt üniteye ayrılır. (Bölüm 4, Şekil 4-8) Hemaglütininin bir çok görevi vardır. Bir viral saldırı proteinidir, epitel hücrelerin yüzeyindeki sialik asit reseptörlerine bağlanır ve böylece hücre membranı ile viral zarfın birleşmesini başlatır. İnsan, tavuk ve kobay eritrositlerini hemaglütine (bağlanma ve bir araya getirme) eder ve koruyucu nötralizan antikorların ortaya çıkışına yol açar. Hemaglütinindeki mutasyonel değişimler antijenitede minör (drift) ve majör (şift) değişikliklere sebep olur. *Şiftler sadece influenza A virüsünde görülür ve farklı hemaglütininler H_1, H_2 vb. gibi tanımlanır.*

Nöraminidaz glikoproteini tetramer yapıdadır ve enzim aktivitesine sahiptir. NA glikoproteinler üzerindeki sialik asidi keser. Sialik asidin kesilmesi kümeleşmeyi engeller ve enfekte hücrelerden virüsün salınmasına yardım eder, nöraminidazı **zanamivir (Relenza)** ve **oseltamivir (Tamiflu)** gibi iki antiviral ilacın hedefi haline getirir. İnfluenza A virüsünün nöraminidazı aynı zamanda antijenik değişimlere neden olur ve böylece majör farklılıklar oluşur (N_1, N_2 ve diğerleri gibi).

M_1, M_2 ve **NP** proteinleri tip spesifiktir ve bu sebeple influenza A'yı influenza B veya influenza C virüslerinden ayırt etmek için kullanılır. M_1 proteinleri viryonun içini kaplayarak diğer dış yapı elemanlarının tutunmalarını sağlar. M_2 proteini membranlar içerisinde bir proton kanalı oluşturur, tabakaları kaldırır ve viral

Kutu 59-1. İnfluenza A ve B Virüslerinin Spesifik Karakteristikleri

Zarflı viryon sekiz negatif sens RNA nükleokapsid segmente sahiptir

Hemaglütinin glikoprotein viral saldırı proteini ve birleşme proteinidir, nötralizan ve koruyucu antikor cevabını ortaya çıkarır.

İnfluenza genomunu hedef hücrenin nükleusunda transkribe eder ve çoğaltır, fakat birleşme ve tomurcuklanma plazma membranından olur.

Antiviral ilaçlar olan **amantadine** ve **rimantadine** sadece influenza A'da zarfdan çıkış sürecini baskılar ve M_2 (membran) proteini hedef alır.

Antiviral ilaçlar olan **zanamivir** ve **oseltamivir** influenza A ve B'de NA proteinini baskılar.

Segmentli genom, iki farklı suş ile enfeksiyonda segmentlerdeki reassortment ve mutasyon genetik farklılaşmayı tetikler.

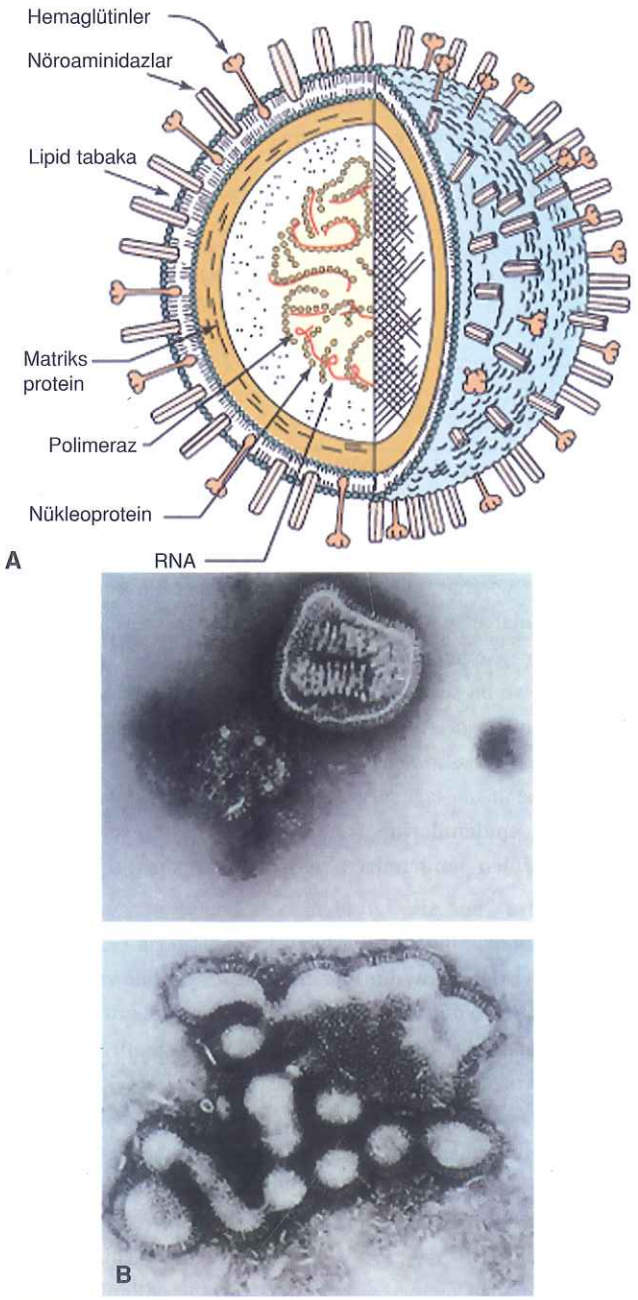
İnfluenza A insanları, memelileri ve kuşları enfekte eder (zoonotik).

salınımı sağlar. İnfluenza A'nın M_2'si ise antiviral ilaçlar olan **amantadine** ve **rimantadine** için hedeftir.

Viral replikasyon, hücre yüzey glikoproteinlerinde bulunan spesifik sialik asit yapılarına hemaglütininin bağlanması ile başlar (Şekil 59-2). Virüs bir vezikül içerisinde hücre içine alınır ve bir endozoma transfer edilir. Endozomun asidifikasyonu hemaglütinin üzerine kıvrılmasına ve proteinin hidrofobik füzyon başlatan bölgelerinin açığa çıkmasına sebep olur. Viral zarf endozom membranı ile birleşir. M_2 proteini tarafından oluşturulan proton kanalları, NP ve M_1 arasındaki bağlantıyı koparmak için zarf içeriğinin asidifikasyonunu başlatır, böylece nükleokapsidin kılıfının yırtılmasına ve sitoplazma içerisine atılmasına imkân sağlanır.

RNA virüslerinin çoğundan farklı olarak influenza nükleokapsidi nükleusa göç eder, burada messenger ribonükleik aside çevrilir (mRNA). Transkriptaz (PA, PB1 ve PB2) viral mRNA sentezi için primer olarak konak hücrenin mRNA'sını kullanır. Bu işlem için RNA'nın, ribozoma güçlü olarak bağlanmasında rol oynayan dizileri içeren **kep** bölgesini kullanır. İki ayrı mRNA oluşturmak üzere uçbirleştirme yapılan M ve NS proteinleri hariç genomik segmentlerin tamamı 5'-keplenmiş, 3'-poliadenillenmiş (poliA) mRNA'ya transkribe edilirler. HA ve NA glikoproteinleri endoplazmik retikulum ve golgi aparatı tarafından ayrı ayrı işlemlerden geçirilirler. M_2 proteini hücre membranına sokulur. Proton kanalları golgi ve diğer veziküllerin asidifikasyonunu engeller, böylece hücre içerisinde asit uyarımına bağlı olarak gelişen HA'nın inaktivasyonu ve katlanması engellenir. Daha sonra HA ve NA hücre yüzeyine taşınır.

Her segmentin pozitif RNA kalıpları üretilir ve negatif RNA genomu nükleusta replike olur. Nükleokapsidi oluşturacak NP proteini ve polimerazla ilişkili genomik segmentler ve NS2 proteini genomun sitoplazma içerisine taşınmasını kolaylaştırırlar. Genomik segmentler, her viryonda 8 ilâ 11 segment olmak üzere, zarf içerisinde gelişigüzel şekilde yer alırlar. Bu proseste 8 genomik segmentin tamamına sahip çok az sayıda viryon ve çok sayıda defektif partikül üretilir. Bu partiküller antijeniktir ve

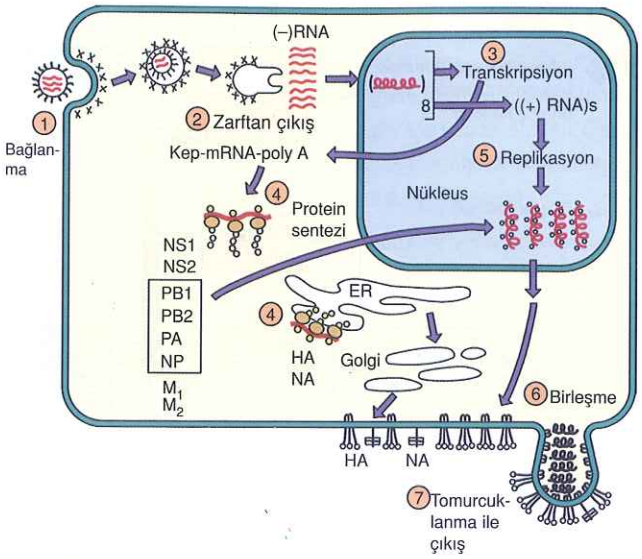


Şekil 59–1. A, influenza A virüsünün modeli. B, influenza A virüsünün elektron mikroskobik görünümü (*A Kaplan MM, Webster RC'den: Epidemiology of influenza Sci. Am 237:88-106; B Balows A'et. al'dan (eds) Laboratory diagnosis of Infectious diseases: principle and practice vol 2. Heidelberg Germany. Springer-Verlag, 1988'den alınmıştır.*)

Tablo 59-1. İnfluenza Gen Segmentleri Ürünleri

Segment*	Protein	Fonksiyon
1	PB2	Polimeraz bileşeni
2	PB1	Polimeraz bileşeni
3	PA	Polimeraz bileşeni
4	HA	Hemaglütinin, viral saldırı proteini, füzyon proteini, nötralizan antikorlar için hedef
5	NP	Nükleokapsid
6	NA	Nöraminidaz (sialik asidi parçalar ve virüs salınımını tetikler
7	M_1	Matriks proteini, viral yapı proteini, (Nükleokapsid ve zarf ile ilişkiye girerek birleşmeyi tetikler)
	M_2	Membran proteini (Membran kanallarını oluşturur ve amantidine için hedeftir, zarftan çıkışı kolaylaştırır
8‡	NS_1	Yapısal olmayan protein (hücresel messenger RNA translasyonunu engeller
	NS_2	Yapısal olmayan protein. (nükleustan nükleokapsidin dışarı çıkarılmasını tetikler

**Liste büyükten küçüğe doğru düzenlenmiştir.*
‡İki Messenger RNA'da kodlanır



Şekil 59–2. İnfluenza A virüsünün çoğalması. Sialik asit ihtiva eden reseptörlere bağlanmadan sonra *(1)* influenza hücre içerisine alınır ve *(2)* vezikül membranı ile birleşir. Diğer birçok RNA virüsünden farklı olarak genomun transkripsiyon *(3)* ve replikasyonu *(5)* nükleusta gerçekleşir. Viral proteinler sentezlenir *(4)* helikal nükleokapsid segmentleri şekillenir ve M2 ve HA ve NA glikoproteinleri içeren M1 proteini ile bağlı membran ile bir araya getirilir *(6)*. Virüs plazma membranından 8-11 nükleokapsid segmentli olarak tomurcuklanma yolu ile atılır. *(7)*. (-), negatif sense; (+), pozitif sense; ER, Endoplazmik retikulum.

interferansa sebep olur. Bu durum, enfeksiyonun ilerlemesini durdurabilir. HA'nın membrana periferal insersiyonunun sonucu olarak virüs, seçici olarak hücrenin apikal dış yüzeyinde tomurcuklanır. Virüs enfeksiyondan yaklaşık 8 saat sonra salınır.

Patogenez ve İmmünite

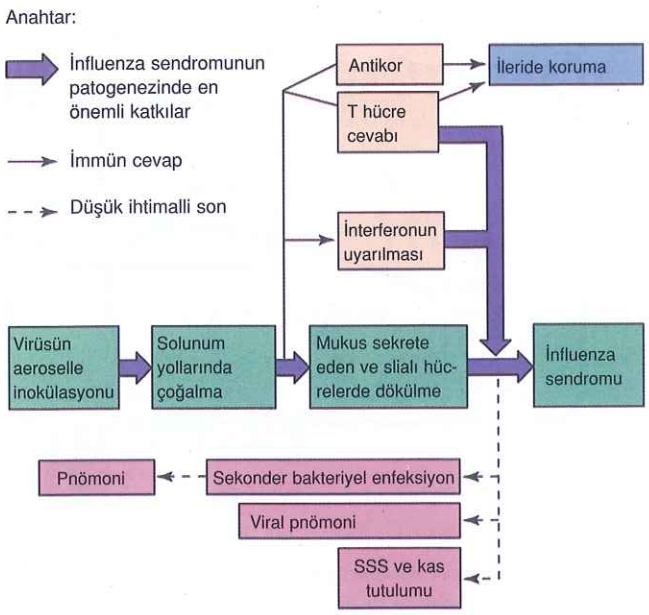
İnfluenza başlangıçta lokal üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açar. (Kutu 59-2) Virüs mukus sekrete eden silialı hücreleri ve diğer epitel hücrelerini hedef alır ve öldürür, böylece primer defans sisteminin kaybına yol açar. NA, mukusun sialik asit rezidülerini parçalayarak dokuya bağlanmayı kolaylaştırıp, enfeksiyonun gelişmesine yardım eder. Virüsün kendi çoğalma programı gereği epitel hücrelerin apikal yüzeyinden salınması ile akciğer içerisine hücreden hücreye temas yolu ile yayılımı ve diğer konaklara bulaşı başlar. Eğer, virüs alt solunum yollarına yayılırsa bronşiyal veya alveolar epitelde bazal membrana veya tek hücreli bazal membrana kadar uzanan şiddetli hücre dökülmeleri görülür.

Solunum yollarının doğal yıkılmasına ek olarak, influenza enfeksiyonu epitelyum hücrelere bakteriyel adezyonu da başlatır. Pnömoni bir viral patogenez veya sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkabilir. İnfluenza geçici veya düşük düzeyli viremiye sebep olabilir ancak akciğer dışı dokulara yayılımı nadirdir.

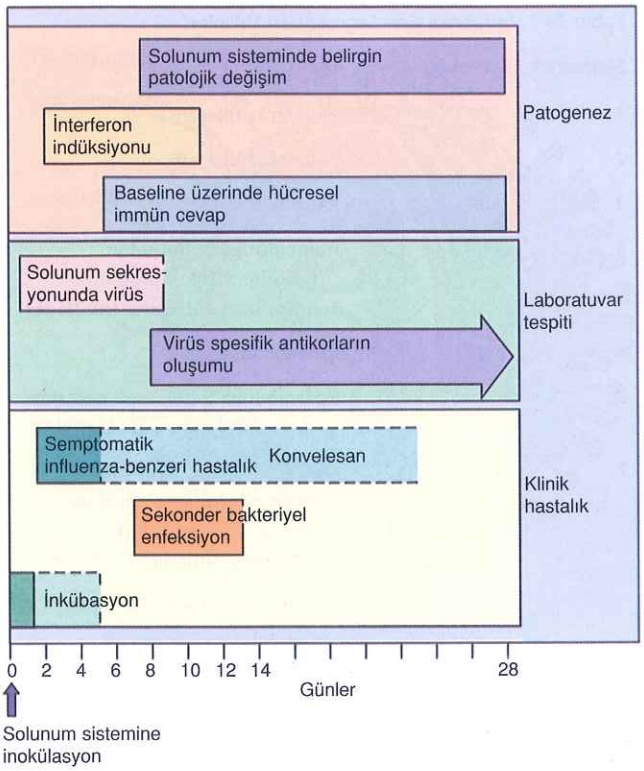
Histolojik olarak, influenza enfeksiyonu mukozal membranda, özellikle monosit ve lenfosit ve az miktarda da nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücre cevabına yol açar. Submukozada ödem

Kutu 59-2. İnfluenza A ve B Virüslerinde Hastalık Mekanizması

Virüs alt ve üst solunum yollarında enfeksiyon oluşturur
Sistemik semptomlar virüse karşı ortaya çıkan interferon ve lenfokin cevabına bağlı olarak gelişir. Lokal semptomlar silialı ve mukus sekrete eden epiteldeki hasarın sonucudur.
İnterferon ve hücre aracılı immün cevap (NK-doğal katil hücreler ve T hücreler) immün çözülme ve immünopatoloji için önemlidir.
Enfekte kimseler bakteriyel süper enfeksiyonlara duyarlıdır. Çünkü epitelyum hücrelerin yüzeyinde yer alan doğal bariyerler ve bağlanmanın temas bölgeleri kaybolmuştur.
İleride tekrarlayacak enfeksiyonlara karşı korunmada antikor önemlidir ve HA ve NA protein epitopları için spesifiktir.
İmmünolojik olarak, duyarlı kişilerin sürekliliğini sağlamak üzere, influenza A virüsün HA ve NA'ları majör (reassortmen şift) ve minör (mutasyon drift) antijenik değişimlere uğrar.
İnfluenza B virüsü sadece minör değişimleri yapar.



Şekil 59–3. İnfluenza A virüsünün patogenezi. Gribin belirtileri viral patolojik ve immünopatolojik etkilerle oluşur ancak enfeksiyon sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilerleyebilir. SSS, santral sinir sistemi



Şekil 59–4. İnfluenzae A virüsünün gelişim süreci. İlk zamanlar klâsik "grip sendromu" oluşur. Daha sonra bakteriyel ve viral patogenez ya da immünopatogenezin neden olduğu pnömoni görülebilir.

görülür. Akciğer dokusunda hiyalin membran hastalığı, alveoler amfizem ve alveoler duvarda nekroz görüntüsü olabilir. (Şekil 59-3)

İnterferon ve sitokin cevabı virüsün nazal yıkama sıvılarında görüldüğü zamanda en üst düzeye çıkar ve bu dönem hastalıkta ateşin görüldüğü dönemdir. T-hücre cevabı iyileşme ve immünopatogenez için önemlidir. Bununla birlikte influenza enfeksiyonu makrofaj ve T-hücre fonksiyonunu bozar, reenfeksiyonlara karşı korunma HA'ya karşı oluşan antikor cevabına bağlıdır, fakat NA'ya karşı oluşan antikorlar da koruyucudur. İnfluenzanın her suşu için spesifik antikor cevabı gelişir fakat hücre aracılı immün cevap daha geneldir ve aynı tip influenza (influenza A veya B) virüsleri ile reaksiyona girebilme özelliği gösterir. T hücre cevabı için hedef antijenler HA'nın peptidleri olup, nükleokapsid proteinleri (NP, PB2) ve M1 proteinlerini de hedef alır. NP, PB2 ve M1 proteinleri influenza A ve B için oldukça farklıdır fakat bu virüslerin suşları arasında aynıdır bu sebeple T hücre cevabı influenza A veya B'den herhangi birisinin farklı suşları ile oluşabilecek enfeksiyona karşı kuruyucu immünite sağlayabilir.

Semptomlar ve hastalığın gelişim süreci interferon ve T hücre cevabı ve epitelyum hücre kaybının sınırları tarafından belirlenir. İnfluenza normal şartlarda kendi kendisini sınırlar. Halsizlik, baş ve kas ağrısı gibi belirtiler interferon uyarılması ile ilişkilidir. Bütünlüğü bozulmuş dokuların tamiri semptomların başlangıcından sonraki 3-5 gün içerisinde başlar fakat özellikle yaşlılarda bir ay ve daha uzun sürebilir. İnfluenza virüs enfeksiyonunun gelişim süreci şekil 59-4'de gösterilmiştir.

Epidemiyoloji

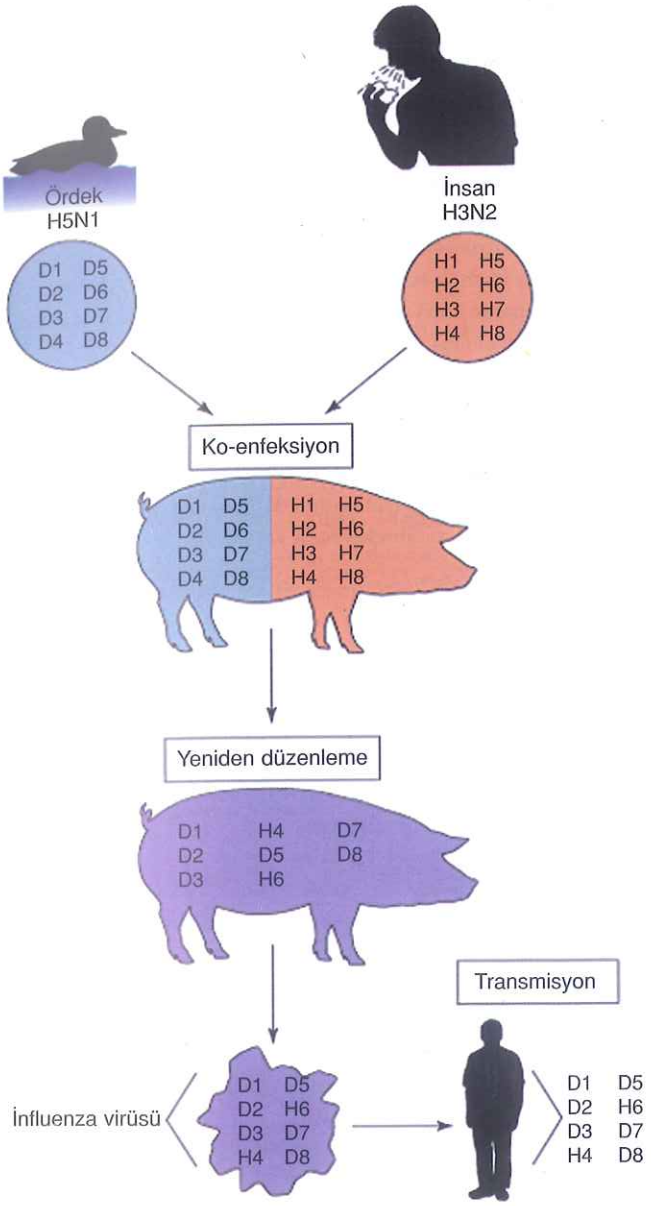
İnfluenza A virüs suşları başlıca 4 tipik özelliğe göre sınıflandırılır:

1. Tip (A, B, ve C)
2. İlk izole edildiği yer
3. İlk izole edildiği tarih
4. Antijen (HA ve NA)

Örnek olarak influenza A virüsünün A/Bangkok/1/79 (H3N2) suşu gösterilebilir. Bu suş ilk olarak Ocak 1979`da Bangkok'ta izole edilmiştir ve HA (H3) ve NA (N2) antijenlerine sahiptir.

İnfluenza B suşları ise (1) tip, (2) coğrafik özellik ve (3) ilk izole edildiği tarihe göre tanımlandırılır (örn., B/Singapore/3/64) influenza B suşları antijenik şiftlere veya influenza A gibi pandemilere yol açmadığı için, tanımlandırılmalarında HA veya NA antijenlerinin spesifik bir önemi yoktur.

Yeni influenza A suşları mutasyonlar ve reassortmentler ile oluşur. İnfluenza A'nın genetik çeşitliliğini sağlayan segmentli genomik yapısı ve insan ve kuş ve domuzlar gibi birçok hayvan



Şekil 59–5. İnfluenza A virüsündeki genetik fragmanların H3N2 virüsünden H5N1 virüsüne şifti ile oluşan yeni bir insan virüsünün oluşumunu gösteren diyagram. Ördekteki bir influenza virüsü bir domuz grubunu enfekte ediyor. Bir başka domuz grubu da insan influenza virüsüyle enfekte oluyor. Bir süre sonra bir domuzda bu iki virüs suşu bir koenfeksiyon oluşturuyor. Sonuçta insanlara geçip enfeksiyon oluşturabilen yeni bir influenza suşu doğuyor.

türünde (zoonotik) enfeksiyon oluşturabilme ve çoğalabilme yeteneğidir. Hibrid virüsler, bir hücredeki farklı influenza A suşlarının koenfeksiyonu sırasında, genomik segmentlerin yeni viryonlara rastgele geçişi ile oluşur. HA glikoproteinlerindeki bir değişim, immünolojik yönden bağışık olmayan insan popülasyonlarını enfekte edebilen, yeni bir virüs ortaya çıkarabilir. Örnek olarak ördekleri enfekte eden H5N1 suşu ve insanları enfekte eden H3N2 suşu ile domuzlar enfekte edildiğinde, domuzdan reassortantlar izole edilir, bu virüsler insanları enfekte edebilme yeteneğindedir (Şekil 59-5). Bu şekildeki yeniden düzenlemelerin patojenik insan suşlarının kaynağı olduğu varsayılmıştır. Yüksek nüfus yoğunluğuna sahip ve insan, domuz, tavuk ve ördek popülasyonlarının ilişki içerisinde olduğu Çin'in yeni reassortant virüslerin oluşmasına uygun bir zemin olduğu ve pandemik suşların çoğunun kaynağı olduğu düşünülür.

Hong Kong'da 1977'de 6 kişinin ölümüne yol açan ve en az 18 insandan izole edilen yüksek patojenik bir kuş influenza virüsü (HPAIV) (H5N1) suşu izole edilmiştir. Yabanî su kuşları bu virüs için bir rezervuar haline gelmiş ve virüsü dünyaya yaymıştır. Kümes hayvanları salgınları ve virüsün insandan izole edildiği olgular Afrika, Avrupa ve Asya'dan rapor edilmeye devam etmektedir. Nispeten az sayıda insan enfekte olmasına rağmen, bu H5N1 virüsü bir reassortant olmadığı, çok virülan olduğu ve kuştan insana direk geçebildiği için alışılmışın dışında bir virüstür. Akciğerin alt loplarına tropizmi çok miktarda virüsün inhalasyonunu gerektirir ve bu hedef doku nedeniyle insan enfeksiyonları oldukça öldürücüdür. Kuş influenza virüsü kuş dışkılarıyla taşınır, insandan insana geçiş yoktur. Kuş influenza virüs salgınlarında potansiyel enfekte bütün kuşların imha edilmesi gerekmektedir. Örneğin Hong Kong`ta virüsün potansiyel kaynağını yok etmek için 1. 6 milyon tavuk imha edilmiştir. Bir insan influenza virüsü ile reassortanttın sebep olacağı pandemi endişesi aşı geliştirilmesi ve stoklanması için uluslar arası bir baskı oluşumuna sebep olmuştur.

Klinik Olgu 59–1. H5N1 Avian İnfluenza

H5N1 Avian influenza virüsüne ait ilk olgu Ku ve Chan tarafından rapor edilmiştir (J. Pediatr Child Health. 35:207-208, 1999). Çin'den 3 yaşındaki bir erkek çocukta 40°C ateş ve baş ağrısı görülünce antibiyotik ve aspirin tedavisine başlanmıştır. Tedavinin 3. gününde çocuk boğaz ağrısı ile hastaneye yatırılmış ve akciğer grafisinde bronşiyal inflamasyon görülmüştür. Kan araştırmalarında %9'u bant formunda sola kayma görülmüştür. 6. günde çocuk halen ateşli ve bilinci açıktır, fakat 7. günde çocuğun ateşi yükselmiş, solunum sayısı artmış ve kandaki oksijen değerleri normali altına düşmüştür. Akciğer grafisi şiddetli pnömoniyi göstermiştir. Hasta entübe edilmiştir. 8. günde çocuğa fulminan sepsis ve yetişkin solunum yolu distres sendromu (ARDS) teşhisi konulmuştur. Uygulanan ARDS terapisi ve oksijen desteği başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Daha sonra ampirik sepsis tedavisine başlanmıştır, herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu için asiklovir, MRSA için vankomisin ve fungal enfeksiyon için amfoterisin B uygulanmıştır. Ancak çocuğun durumu yaygın damar içi koagülasyon (DIC) ve karaciğer ve böbrek yetmezliği ile kötüleşmeye devam etmiştir. Hasta 11. günde ölmüştür. Laboratuvar sonuçları 8. günde influenza A antikorlarının arttığını göstermiş ve 9. gün alınan trakeal örnekten influenza A izole edilmiştir. İzolat U. S Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve bir başka merkeze gönderilmiş, burada H5N1 kuş influenza olarak tiplendirilmiş ve A/Hong Kong/156/97 olarak isimlendirilmiştir. H5N1 virüsünün insanları enfekte edebilmesi hâlâ zor olmakla birlikte, bu vaka kuş influenza H5N1'in sistemik ve solunum yolları tutulumlarının şiddeti ve hızını göstermiştir.

Tablo 59-2. Antijenik Şift Sonucu Görülen Pandemiler

Yıl	İnfluenza A Alt Tipi
1918	$H_{SW}N1$; muhtemelen domuz gribi suşu
1947	H1N1
1957	H2N2; Asya gribi suşu
1968	H3N2; Hong Kong gribi suşu
1977	H1N1

HA ve NA genlerindeki bir mutasyon sonucu gelişen **minör antijenik değişimlere** antijenik dirift denir. Bu değişmeler 2-3 yılda bir görülür ve yerel influenza A, B salgınlarına yol açar. **Majör antijenik değişmeler (antijenik şift)** ise hayvan suşlarının da katıldığı, farklı suşların genomlarının yeniden düzenlenmeleri ile meydana gelir. Bu durum sadece influenza A'da görülür. *Bu değişimler sıklıkla pandemilerin görülmesinden sorumludur.*

Antijenik şiftler pek sık meydana gelmez ancak sonuçları tahrip edici olabilir. Meselâ 1947 yılında yaygın olan influenza A virüsü H1N1 subtipi idi. 1957'de her iki antijendeki şift, H2N2 subtipi ile sonuçlanmıştır. H3N2 1968'de görülmüş ve H1N1 1977'de tekrar ortaya çıkmıştır. H1N1'in tekrar ortaya çıkışı 30 yaşından daha genç popülasyonda hastalık için risk oluşturmuştur. Daha önceki temas ve anamnestik antikor cevabı 30 yaştan büyük popülasyon üyelerini korumuştur. *İnfluenza A virüsüne karşılık influenza B predominant olarak bir insan virüsüdür ve antijenik şift görülmez.*

İnfluenzanın antijen yapısındaki değişiklikler toplumda, immünolojik olarak duyarlı grupların (özellikle çocukların) büyük bir kısmını tehdit eder. (Kutu 59-3). Bir influenza salgını, okullarda ve iş yerlerindeki devamsızlıkta artış görülmesinden ve acil servislerdeki hasta sayısından kolaylıkla tespit edilebilir. Kış süresince ılıman dönemlerde influenza salgınları periyodik olarak ve sadece çok kısa bir süre içerisinde (4-6 hafta) görülür.

İnfluenza enfeksiyonları, konuşma, nefes alma ve öksürme esnasında çıkartılan küçük aerosol damlacıkları yolu ile kolaylıkla yayılır. Virüs çalışma yüzeylerinde bir gün kadar uzun bir süre canlılığını korur. En duyarlı gruplar çocuklardır ve okul yaşındaki çocuklar enfeksiyonun yayılmasında en önemli kaynaktır. Bulaş semptomlardan öndedir ve özellikle çocuklarda uzun sürer. Çocuklar, immün sistemi baskılanmış kişiler (gebe kadınlarda dahil) yaşlılar, kalp ve akciğer hastalığı olanlar (sigara içenler dahil) şiddetli enfeksiyon, pnömoni veya enfeksiyonun diğer komplikasyonları için yüksek riskli gruplardır. Ölümlerin %95'den fazlası 65 yaş üzerindeki hastalarda görülür.

Kutu 59-3. İnfluenza A ve B Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Virüs büyük zarflı viryona sahiptir, kuruluk asit ve deterjanlarla inaktive edilir.
Segmentli genom özellikle HA ve NA proteinlerindeki majör genetik değişiklikleri kolaylaştırır.
İnfluenza A birçok vertebralı türü enfekte eder.
İnfluenzanın insan ve hayvan suşları ile koenfeksiyonu genetik reassortmente bağlı olarak oldukça farklı virüs suşu üretebilir.
Virüsün bulaşı sıklıkla semptomlardan öncedir.

Bulaş

Virüs küçük aerosol damlacıklarının konuşma, soluk alma ve öksürme esnasında inhalasyonu ile bulaşır.
Virüs soğuğu, düşük nemli atmosferi (kışın ısınma dönemini) sever.
Virüs okul çocukları tarafından hızla yayılır.

Kimler Risk Altındadır?

Seronegatif kişiler
Yetişkinler: Klasik grip sendromu
Çocuklar: Asemptomatikten şiddetli solunum yolu enfeksiyonuna kadar
Yüksek risk grubu: Yaşlılar, immünsüpresif kişiler, bakımevindekiler, kardiyak veya respiratuvar problemleri (astımlılar ve sigara içenler) olanlar.

Coğrafya/Mevsim

Bütün dünyada görülür. Epidemiler lokal, pandemiler dünya çapındadır.
Hastalık kışın daha yaygındır.

Kontrol Yöntemleri

Amantadine, rimantadine, zanamavir ve oseltamivir profilaksi ve erken tedavi için önerilmektedir.
İnfluenza A ve B virüsünün bir yıl önceki suşlarını içeren canlı ve ölü aşılar.

İnfluenza A ve B salgınlarının yoğun takibi yeni aşıların içerisine ilave edilmesi gerekli olan yeni suşların tanımlanmasına olanak sağlar. İnfluenza A ve B virüsünün özel suşlarının prevalansı her yıl değişir ve toplumda bu süreçte immünolojik eksiklik görülür. İnsan pandemilerine yol açan hayvan influenza A suşları ile rekombinasyon görülmesi ihtimali nedeniyle sürveyan çalışmaları hayvan popülasyonunu da içine alacak şekilde genişletilmektedir.

Klinik Sendromlar (Kutu 59-4)

Virüsün enfektif suşuna karşı immünitenin derecesine ve diğer faktörlere bağlı olarak enfeksiyon skalası asemptomatikten şiddetliye kadar değişir. Kardiyorespiratuvar bir hastalığın etkisi altında olan hastalar, immün yetmezliği olanlar, (gebeliği olanlar)

Kutu 59-4. Klinik Özetler

İnfluenza A: 70 yaşında bir kadının aniden ortaya çıkan ateş, miyalji, boğaz ağrısı ve sürekli olmayan bir öksürük şikayeti vardır. Hastalık gelişimi bakteriyel pnömoniye ilerlemektedir. İnfluenza A aşısı öyküsü bulunmamaktadır. Hastanın eşi amantadin veya nöraminidaz inhibitörü tedavisi almaktadır.

yaşlılar ve sigara kullanıcıları şiddetli vaka olmaya daha meyillidirler.

Birden dört güne kadar değişen bir inkübasyon periyodundan sonra birkaç saat süren baş ağrısı ve kırıklık gibi ilk belirtilerle "grip sendromu başlar". Başlangıç semptomlarını ani başlayan ateş, titreme, şiddetli kas ağrıları, iştah kaybı, güçsüzlük ve yorgunluk, boğazda yanma ve genellikle balgamsız öksürük izler. Ateş 3-8 güne kadar kalır ve komplikasyonsuz olarak 7-10 gün içerisinde normale döner. Genç çocuklardaki (3 yaş altı) influenza, bronşiyolit, krup, orta kulak iltihabı, kusma ve karın ağrısı ile seyreden febril konfüzyonun nadiren eşlik ettiği şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına benzer. İnfluenzanın komplikasyonları bakteriyel pnömoni, miyozit ve Reye sendromudur. Santral sinir sistemi de tutulabilir. İnfluenza B hastalığı influenza A ile benzerdir.

İnfluenza doğrudan pnömoniye yol açabilir, fakat genellikle sekonder bakteriyel süperenfeksiyonu tetikleyerek buna neden olur. Alveollerdeki yaygın influenza virüs enfeksiyonuna bağlı olarak görülen doku hasarı genişleyerek hipoksi ve bilateral pnömoniye yol açabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan genellikle, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* veya *Staphylococcus aureus* sorumludur. Bu enfeksiyonlarda genellikle balgam çıkartılır ve pürülanlaşır.

Enfeksiyon genellikle akciğerde sınırlı olmakla beraber influenzanın bazı suşları bazı kişilerde diğer bölgelere de yayılabilir. Mesela çocuklarda miyozit (kasların inflamasyonu) görülebilir. Ensefalopati, nadir olmakla birlikte, bir akut influenza tablosuna eşlik edebilir ve öldürücü olabilir. İnfluenza sonrası ensefalit, influenzadan iyileştikten 2-3 hafta sonra görülebilir. İnflamasyonla birliktedir ancak öldürücü değildir.

Reye Sendromu çocukları etkileyen bir akut ensefalittir ve varisella, influenza A ve B hastalığı gibi, çeşitli akut febril viral hastalıklardan sonra görülebilir. Salisilat (aspirin) verilen çocuklarda sendrom riski artar. Ensefalopatiye ek olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Ölüm oranı %40'a kadar yükselebilir.

Tablo 59-3. İnfluenza Virüs Enfeksiyonu İle İlişkili Hastalıklar

Hastalık	Semptomlar
Yetişkinlerde akut influenza enfeksiyonu	Ani başlayan ateş, kırıklık, miyalji, boğaz ağrısı ve nonprodüktif öksürük
Çocuklarda akut influenza enfeksiyonu	Akut hastalık erişkinlerinkine benzer, ancak daha yüksek ateş, gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma), otitis media, miyozit ve krup vardır.
İnfluenza virüs enfeksiyonunun komplikasyonları	Primer viral pnömoni Sekonder bakteriyel pnömoni Miyozit ve karyidak tutulum Nörolojik sendromlar: Guillain-Barré sendromu Ensefalopati Ensefalit Reye sendromu

Laboratuvar Tanı

İnfluenza tanısında genellikle, karakteristik semptomlar, mevsim ve toplumda virüsün varlığı baz olarak alınır. İnfluenza virüsünü diğer solunum yolu virüslerinden ayıran, tipini ve suşunu tanımlayan laboratuvar metotları tanıyı doğrulamak için kullanılabilir. (Tablo 59-4).

İnfluenza virüs solunum yolu sekresyonlarından elde edilebilir. Virüs genellikle primer maymun böbrek hücre kültürü veya Madin-Darby köpek böbrek hücre dizilerinde izole edilir. Non-spesifik hücre patolojisi etkisi nedeniyle ayırtıcı tanı güçtür, fakat 2 gün (ortalama 4 gün) gibi kısa bir sürede görülmesi dikkat çekici olabilir. Hücrede patolojik etki gelişmeden önce kobay eritrositlerinin ilavesi **hemadsorbsiyonu** (bu eritrositlerin HA eksprese eden hücrelere bağlanması) açığa çıkartır (bkz., Bölüm 50 Şekil 50-5). İnfluenza virüsü içeren besiyerine eritrosit ilavesi **hemaglütinasyona** bağlı olarak gelişen jel benzeri kümeleşmelerin oluşumuna yol açar. Hemaglütinasyon ve hemadsorbsiyon influenza virüs için spesifik değildir, parainfluenza ve diğer virüsler de bu özelliği gösterebilir.

Daha hızlı tekniklerle influenza virüsünün genomunu veya virüsün antijenlerini tespit etmek ve tanımlamak mümkündür. Hızlı antijen testleri (30 dakikadan daha kısa) influenza A ve B'yi tespit eder ve ayırabilir. Türe özgü genel influenza primerlerinin kullanıldığı Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Tepkimesi (RT-PCR) yöntemi influenza A ve B tanısı ve ayırımında kullanılabilir. Daha spesifik primerlerle H5N1 gibi farklı suşların ayırt edilmesi de mümkündür. Enzim immunoassay veya immünfloresan, eksfolyatif hücrelerde, solunum yolu sekresyonlarında veya hücre kültürlerinde viral antijenlerin tespitinde kullanılabilir ve çok duyarlı metotlardır. İmmünfloresan veya spesifik antikorlarla hemadsorbsiyonun veya hemaglütinasyonun inhibisyonu da

Tablo 59-4. İnfluenza Virüs Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı

Test	Sonuç
Madlin-Darby köpek böbreği veya primer maymum böbreği hücre kültürü	Virus varlığı belirlenir; sınırlı sitopatik etki
Enfekte hücrelere hemadsorbsiyon	Hücre yüzeyinde hemaglütinin proteinin oluşumu belirlenir.
Hemaglütinasyon	Sekresyonlarda virus varlığı belirlenir
Hemaglütinasyon inhibisyon	Antikorların spesifitesi veya influenzae virusunun suşu ve tipi belirlenir
Hemadsorbsiyon inhibisyon	İnfluenza virusunun suş ve tiplerinin identifikasyonu yapılır
İmmunofloresan, ELISA	Doku kültürü veya solunum sekresyonlarında influenza virus antijenleri belirlenir
Seroloji: hemaglütinasyon inhibisyonu, hemadsorbsiyon inhibisyonu, ELISA, immunofloresan, kompleman birleşmesi	Seroepidemiyoloji

ELISA, enyzme-linked immunosorbent assay.

(hemaglütinasyon inhibisyon-HI) (bkz., Bölüm 50) farklı influenza suşlarını tespit ve ayırt etmekte kullanılabilir. Bu tür laboratuvar çalışmaları özellikle epidemiyolojik amaçlıdır.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

İnfluenzanın semptomlarını azaltmak için asetaminofenler, antihistaminler ve benzer ilaçlar üzerine yüz milyonlarca dolar harcanıştır. Antiviral ilaç olan **amantadine** ve analoğu olan **rimantadin** influenza A virüsünü **zarftan çıkma** döneminde inhibe eder fakat influenza B ve C virüslerini etkilemez. Bu ilaçların etki hedefleri M_2 proteinleridir. Zanamavir ve oseltamivir nöraminidazın enzim inhibitörü gibi hem influenza A hem de influenza B2'yi inhibe eder. Nöraminidazın yokluğunda virüs hemaglütininleri diğer viral partiküller üzerindeki sialik aside bağlanarak kümeler oluştururlar, böylece virüs salınımı engellenir. Zanamavir inhale edilir, buna karşılık oseltamivir kapsül şeklinde oral yolla alınır. Bu ilaçlar influenza A tablosunun ortaya çıkışından sonraki ilk 24-48 saat sonraki dönemde koruyucu ve tedavi edici olarak etkilidirler. Tedavi, hastalığın sonraki immünopatolojik dönemini etkilemez.

İnfluenzanın hava yolu ile yayılımının sınırlandırılması hemen hemen imkânsızdır. Ancak, virüsü kontrolün en iyi yolu immünizasyondur. Daha önceki temas sonucu ortaya çıkan doğal immünizasyon, uzun süre koruyucudur. " O seneye ait virüsleri" içeren bir ölü virüs aşısı ve anti-viral ilaç profilaksisi de enfeksiyonu engelleyebilir.

Aşı embriyolu yumurtada üretilmiş virüslerden hazırlanır ve kimyasal yolla inaktive edilir. Öldürülmüş (formalinle inaktive edilmiş) viryon preparatları da kullanılmaktadır. İdeal olan yaklaşmakta olan kış süresince toplumda yaygınlaşabilecek A ve B antijenlerini içeren bir aşıdır. Örnek olarak 2006-2007 döneminde A/New Caledonia/20/1999(H1N1)–benzeri, A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-benzeri ve B/Malasia/2506/2004-benzeri virüslerin yer aldığı üç değerlikli influenza aşısı kullanılmıştır. Aşı 50 yaş üzerindekilere, sağlık personeline, grip sezonunda 2. veya 3. trimestırda olacak gebe kadınlara, bakım evlerinde kalanlara, kronik pulmoner kardiyak hastalığı bulunanlara ve yüksek risk altında olan diğer kişilere rutin olarak önerilmektedir. 2008 yılında olduğu gibi 5-18 yaş grubundaki bütün çocuklar da aşılanmalıdır. Yumurta alerjisi olanlar aşılanmamalıdır.

"İğne" yerine nazal sprey olarak kullanılabilen bir canlı aşıda mevcuttur. Üç değerlikli aşı, optimal üreme ısısı 25°C olan soğuğa adapte edilmiş bir ana donör virüs ile farklı influenza suşlarının HA ve NA gen segmentlerinin reassortantlarını içermektedir. Bu aşı, hücre aracılı, antikor ve mukozal sekretuvar immünglobulin (Ig) A antikorları içeren daha doğal bir korunmayı meydana getirecektir. Halihazırda bu aşı 5-50 yaş arasındaki kişilere önerilmektedir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Aralık sonunda, 22 yaşındaki erkek hastada ani gelişen baş ağrısı, miyalji, kırıklık, kuru öksürük ve ateş gelişmiştir. Kendini kötü hissetmektedir. İki gün sonra boğaz ağrısı başlamış, öksürüğü kötüleşmiş ve hasta bulantı hissiyle birlikte kusmuştur. Önceki iki hafta süresince ailenin bazı fertlerinde de benzer belirtiler görülmüştür.

1. Gribe ilaveten hangi ajanlar benzer semptomlara neden olabilir (ayırıcı tanı)?
2. Grip tanısı nasıl doğrulanır?
3. Amantadin gribe karşı etkilidir. Bunun etki mekanizması nedir? Bu hastada etkili olur mu? Enfekte olmamış aile bireylerinde veya temas edenlerde etkili olur mu?
4. Hasta ne zaman bulaştırıcı olmuştur ve virüs nasıl geçmiştir?
5. Ciddi bir hastalık açısından en büyük riski taşıyan aile üyeleri kimlerdir, niçin?
6. Ulusal aşılama programlarına rağmen gribin kontrol edilmesi niçin güçtür?

Kaynakça

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications, Chichester, England, Wiley, 2007.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Cox NJ, Subbarao K: Global epidemiology of influenza: Past and present. Annu Rev Med 51:407-421, 2000.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Helenius A: Unpacking the incoming influenza virus. Cell 69:577-578, 1992.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Laver WG, Bischofberger N, Webster RG: Disarming flu viruses. Sci Am 280:78-87, 1999.

Laver WG, Bischofberger N, Webster RG: The origin and control of pandemic influenza. Perspect Biol Med 43:173-192, 2000.

Poland GA, Jacobson RM, Targonski PV: Avian and pandemic influenza: An overview. Vaccine 25:3057-61, 2007.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Webster RG: Predictions for future human influenza pandemics. J Infect Dis 176(suppl 1):S14-S19, 1997.

Webster RG, et al: Evolution and ecology of influenza viruses. Microbiol Rev 56:152-179, 1992.

Webster RG, Govorkova EA: H5N1 Influenza, Continuing Evolution and Spread. N Engl J Med 355:2174-2177, 2006.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

Web Siteleri

CDC information about influenza (online): Available at http://www.cdc.gov/flu/

Derlet R, Nguyen HH, Lawrence R: Influenza (2007, online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic1170.htm

IFPMA Influenza Vaccine Supply International Task Force, Influenza fact sheets (online): Available at http://www.ifpma.org/Influenza/index.aspx?1

National Institute of Allergy and Infectious Disease, Influenza fact sheet available online at: www.niaid.nih.gov/publications/flu.htm

Webster RG: Influenza, an emerging disease. Centers for Disease Control, (1998, online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no3/webster.htm

60

Rabdovirüsler, Filovirüsler ve Bornavirüsler

Çeviren: Ayşın Zeytinoğlu

Rabdovirüsler

Rhabdoviridae (Yunanca **rhabdos** kelimesi, çomak anlamında) ailesi memeli, balık ve bitki patojeni olan üyeleri kapsar. Aile vezikülovirüsü (veziküler stomatit virüsleri-VSV'ler), lissavirüsü (kuduz ve kuduz benzeri virüsler), bitki rabdovirüs grubunu kapsayan isimlendirilmemiş bir cinsi ve diğer gruplanmamış memeli, kuş, balık ve artropod rabdovirüslerini kapsar.

Kuduz virüsü rabdovirüslerin en önemli patojenidir. Louis Pasteur inaktive kuduz aşısını geliştirinceye kadar "saldırgan" bir kuduz köpek tarafından ısırılmak her zaman karakteristik bir belirti olan hidrofobi gelişimine ve ölüme neden olmaktaydı.

Fizyoloji, Yapı ve Replikasyon

Rabdovirüsler sadece beş protein kodlayan, 50-95 nm çapında ve 130-380 nm uzunluğunda **mermi görünümünde, zarflı** basit virüslerdir (Kutu 60-1, Şekil 60-1). Glikoprotein (G) trimeri yapısında çıkıntılar virüs yüzeyini kaplamaktadır. Viral tutunma proteini, G proteini, nötralizan antikorların oluşumuna neden olur. Veziküler stomatit virüsü G proteini N-bağlı glikanı olan basit bir glikoproteindir. Bu G proteini, ökaryotik glikoprotein çalışmalarının yapıldığı bir prototip olarak kullanılmaktadır.

Zarf içinde **helikal nükleokapsid** simetrik olarak silindirik yapı içersinde sarmalanmıştır ve bu virüse çizgili görünümü vermektedir (bkz Şekil 60-1). Nükleokapsid, yaklaşık 12000 baz ağırlığında **tek iplikli, negatif polariteli RNA** ve nükleoprotein (N), büyük (L) ve yapısal olmayan protein (NS) içeren bir molekül yapısındadır. Matriks (M) proteini zarf ve nükleokapsid arasında bulunmaktadır. N proteini virüsün majör yapısal proteinidir. RNA'yı ribonükleaz sindiriminden korur ve RNA'nın transkripsiyon için uygun konfigürasyonda kalmasını sağlar. L ve NS proteinleri RNA'ya bağımlı RNA polimerazı oluştururlar.

Veziküler stomatit virüsünün replikatif siklüsü rabdovirüsler ve diğer negatif polariteli RNA virüsleri için bir prototiptir (bkz Bölüm 4, Şekil 4-14). Viral G proteini konak hücreye bağlanır ve endositoz ile hücre içerisine alınır. Kuduz virüsü ya nikotinik asetil kolin reseptörüne (AchR) ya da nöral hücre adezyon molekülüne bağlanır (NCAM). Viral zarf daha sonra vezikülün asidifikasyonu ile endozom membranı ile füzyona uğrar. Bu, nükleokapsidin soyulmasıyla içeriğinin sitoplazma içine salınmasına ve replikasyonun başlamasına neden olur.

Nükleokapsid ile ilişkili RNA'ya bağımlı RNA polimeraz viral genomik RNA'nın transkripsiyonuna başlar ve beş bağımsız ulak RNA (mRNA)'nın oluşumuna neden olur. Bu mRNA'lar daha sonra translasyonla beş viral proteini sentezlerler. Viral genomik RNA, aynı zamanda tam uzunlukta, pozitif polariteli yeni viral genomların oluşumuna neden olacak RNA kalıbının transkripsiyonunu tamamlar. G proteini membrana bağlı ribozomlarca sentezlenir, golgi cisimciğinde işleme sokulur ve hücre yüzeyine membran vezikülleri ile taşınır. M proteini, G proteini ile modifiye membranla birleşir.

Viryonun toplanması iki basamakta olur: (1) nükleoproteinin sitoplazmada toplanması ve (2) zarflanma ve hücre plazma membranından salınım. Genom N proteinine ve daha sonra da nükleokapsid oluşumu için polimeraz proteinleri L ve NS proteinlerine bağlanır. M proteininin plazma membranında nükleokapsid ile bağlanması, yoğun yapısına sarmalanmasını tetikler ve viryonun karakteristik mermi yapısını sağlar. Virüs daha sonra plazma membranından tomurcuklanır ve tüm nükleokapsid zarflanınca hücreden salınır. Minimal hücre hasarı oluşturan kuduz virüsü dışında, birçok rabdovirüsle enfeksiyon sonrası lizis ve hücre ölümü gerçekleşir.

Kutu 60-1. Rabdovirüslerin Özellikleri

Beş protein kodlayan mermi şeklinde, zarflı, negatif polariteli, tek iplikli virüsler.
Replikasyonu negatif polariteli zarflı virüslerin prototipi.
Replikasyon sitoplazmada.

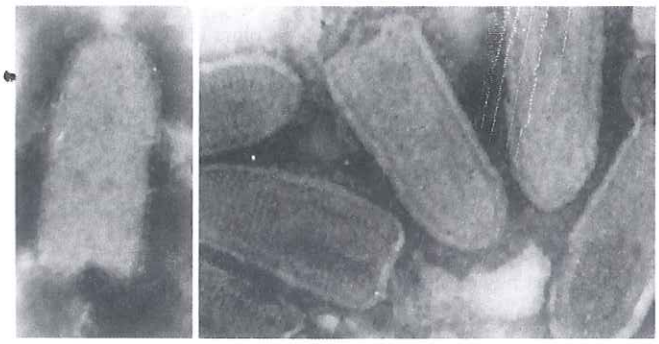
Patogenez ve Bağışıklık

Bu bölümde yalnızca kuduz enfeksiyonu patogenezi tartışılmıştır (Kutu 60-2). Kuduz enfeksiyonu kuduz bir hayvanın ısırması sonucu görülür. Hayvanda var olan kuduz enfeksiyonu, hayvanın tükürüğünden virüs sekresyonuna ve hayvanda saldırgan davranışa ("kudurmuş köpek") neden olarak, virüsün ısırma yolu ile bulaşmasına neden olmaktadır. Virüs aynı zamanda aerosolize olmuş virüsün inhalasyonu (yarasaların yaşadıkları mağaralarda olduğu gibi), transplante edilen organ ve doku ile (örneğin kornea) ve mukoza membranına doğrudan inokülasyon ile bulaşmaktadır.

Virüs nöronlarda nikotinik asetilkolin veya gangliozid reseptörüne bağlanarak sinir uçlarını veya inokülasyon bölgesindeki kası enfekte eder. Virüs burada santral sinir sistemine (SSS) geçmeden günlerce veya aylarca kalabilir (Şekil 60-2). Kuduz virüsü dorsal kök gangliyonuna ve omuriliğe retrograd aksoplazmik transportla taşınır. Virüs omuriliğe gelince beyin hızla enfekte olur. Etkilediği bölgeler hipokampus, beyin sapı, pontin çekirdeğin gangliyonik hücreleri ve serebellum purkinje hücreleridir. Virüs bundan sonra SSS'den afferen nöronlarla kafa ve boyun derisi, **tükürük bezleri**, retina, kornea, nazal mukoza, adrenal medulla, renal parankim ve pankreatik asiner hücreler gibi yüksek düzeyde innerve alanlara yayılır.

Virüs beyni ve omuriliği enfekte edince bir ansefalit tablosu ve nöron dejenerasyonu gelişir. Yaygın SSS katılımı ve SSS'nin fonksiyonunun bozulmasına rağmen beyin dokusunda izlenen histopatolojik değişiklik, Negri cisimciklerinin görülmesi dışında, minimaldir (Laboratuvar Tanısı bölümüne bakınız).

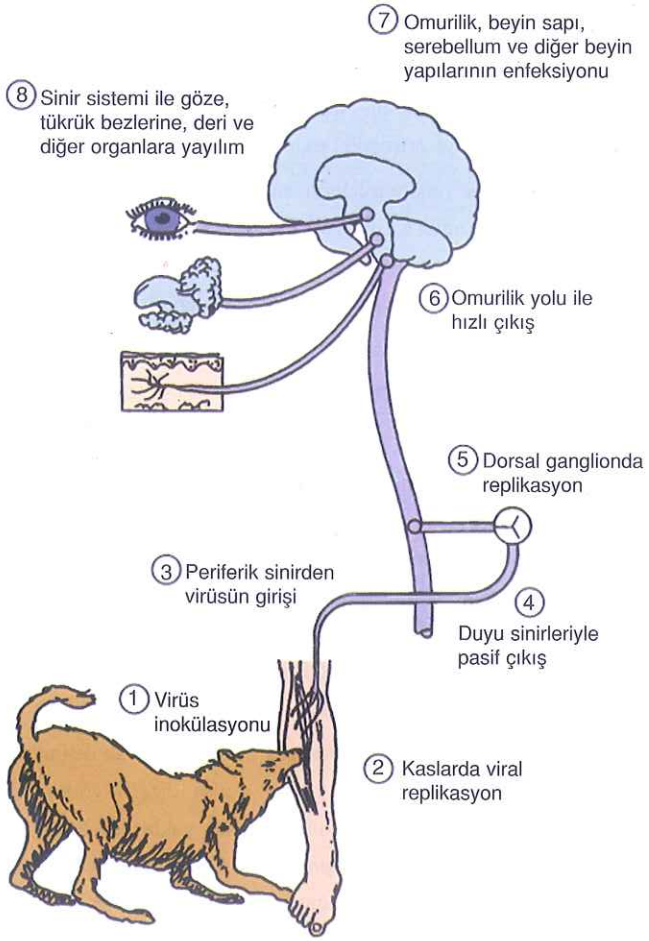
Kuduz klinik tablo gelişince fatal seyreder. İnkübasyon döneminin süresi (1) inokülumdaki virüs miktarına, (2) yaranın



Şekil 60–1. *Rhabdoviridae* elektron mikroskobik görünümü: kuduz virüsü (solda) ve veziküler stomatit virüsü (sağda). (*Fields BN: Virology. New York, Raven, 1985'ten alınmıştır*)

Kutu 60-2. Kuduz Virüsünün Hastalık Mekanizmaları

Kuduz genellikle tükürükle bulaşır ve kuduz bir hayvanın ısırması ile oluşur
Kuduz virüsü **çok sitolitik değildir** ve hücre ile bağıntılı kalmaktadır
Virüs ısırılan bölgenin olduğu yerdeki kaslarda replike olur ve bu dönemde semptomlar minimaldir veya yoktur (**inkübasyon dönemi**)
İnkübasyon döneminin uzunluğu enfeksiyon dozu ve enfeksiyon bölgesinin santral sinir sistemine (SSS) ve beyne uzaklığına bağlıdır.
Haftalar – aylar içersinde virüs periferik sinirleri enfekte eder ve önce SSS'ne oradan da beyne gider (**prodrom dönemi**).
Beynin enfekte olması klasik belirtilere, koma ve ölüme neden olur (**nörolojik dönem**).
Nörolojik dönemde virüs bezlere, deriye ve tükrük bezleri gibi diğer vücut bölgelerine yayılır ve bu bölgelerden bulaşmaya neden olur.
Kuduz enfeksiyonunda hastalığın ileri dönemlerine kadar antikor yanıtı görülmez, virüs bu dönemde SSS'den diğer bölgelere yayılmıştır.
Antikor virüsün ilerlemesini ve hastalığın gelişimini bloke eder.
Uzun inkübasyon dönemi, aktif bağışıklama ile bir karşılaşma sonrası tedavi olanağını sağlar.



Şekil 60–2. Kuduz virüs enfeksiyonu patogenezi. Numaralandırılmış basamaklar olayların dizilimini göstermektedir (*Belshe RB: Textbook of Human Virology, İkinci Baskı. St Louis, Mosby, 1991'den alıntılanılarak yeniden çizilmiştir*).

beyne olan yakınlığına, (3) yaranın ciddiyetine, (4) konağın yaşına, (5) konağın bağışıklık sisteminin durumuna bağlıdır.

Diğer ansefalit sendromlarından farklı olarak kuduz nadir olarak inflamatuvar lezyonlara neden olur. Nötralizan antikorlar klinik hastalık tablo iyice belirginleşmeden ortaya çıkmazlar. Antijen varlığı minimumdur ve enfeksiyon olasılıkla bağışık yanıttan saklanabilmektedir. Hücresel bağışık yanıt ise kuduzdan korunmada ya çok az rol oynamakta ya da hiç rol oynamamaktadır.

Antikorlar, inkübasyon döneminde uygulanır veya oluşursa, SSS ve beyne virüsün yayılımını bloke edebilirler. İnkübasyon süresi ölü kuduz virüsü aşısı ile aktif immünizasyon sonrasında tedavi edici, koruyucu antikor yanıtını oluşturmak için yeterince uzundur.

Epidemiyoloji

Kuduz hayvanlardan insanlara geçen **klasik zoonotik bir enfeksiyondur** (Kutu 60-3). Avustralya dışında, tüm dünyada çeşitli hayvanlarda endemik izlenmektedir. Kuduz iki yolla bulunur ve yayılır. Evcil (şehir) kuduzda köpekler primer bulaştırıcıdır ve doğal (vahşi) kuduz da ise vahşi hayvanların birçok türü bulaştırıcı olabilmektedir. ABD'de kuduz, aşılanmadıkları için, daha çok kedilerde görülmektedir. Kuduz enfekte yarasalardan virüs içeren aerosoller, ısırıklar ve tırmalanmalarla da yayılmaktadır. Yine de dünya geneline bakınca kuduzun en önemli rezervuarı köpeklerdir. Bu durum Latin Amerika ve Asya'da, birçok başıboş köpeğin varlığı, aşılanmamış köpekler ve kuduz kontrol programlarının yokluğu nedeni ile bir sorundur. Bu faktörler bölgede görülen binlerce kuduz olgusundan sorumludur. Kuduzun nadir olarak kornea ve organ transplantasyonu ile de bulaştığı gösterilmiştir.

ABD'deki başarılı aşılama programları ile ülkede izlenen hayvanlardaki kuduz olgularından vahşi (doğal) kuduz sorumludur. ABD'de CDC tarafından tutulan kayıtlarda köpekler ve kedilerin yanı sıra 1999'da 8000 kanıtlanmış rakun, kokarca, yarasa ve çiftlik hayvanı olgusu vardır (Şekil 60-3). Batı Avrupa'da porsuk ve tilkiler önemli kuduz taşıyıcılarıdır. Güney Amerika'da kuduzu yarasalar sığırlara bulaştırırlar ve her yıl milyonlarca dolar kayba neden olurlar.

İnsan kuduzu her ülkede hayvanlarda görülen kuduz olgularının yayılımına bağlıdır. Kuduz dünyada her yıl 40000-70000 ölümden sorumludur, olguların %96'sının köpeklerden bulaştığı Hindistan'da en az 25000 ölüm gözlenmektedir. Latin Amerika'daki insan kuduz olgularının çoğu şehirlerde yaşayan

Kutu 60-3. Kuduz Virüsünün Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Hayvanlarda virüsün neden olduğu saldırgan durum virüsün yayılımına neden olur

Bulaşma

Zoonoz
- Rezervuar: vahşi hayvanlar
- Vektör: vahşi hayvanlar ve aşılanmamış köpek ve kediler

Virüsün kaynağı
- Majör: kuduz hayvanın ısırığındaki tükürük
- Minör: kuduz yarasaların yaşadığı mağaralarda aerosoller

Kim Risk Altında?

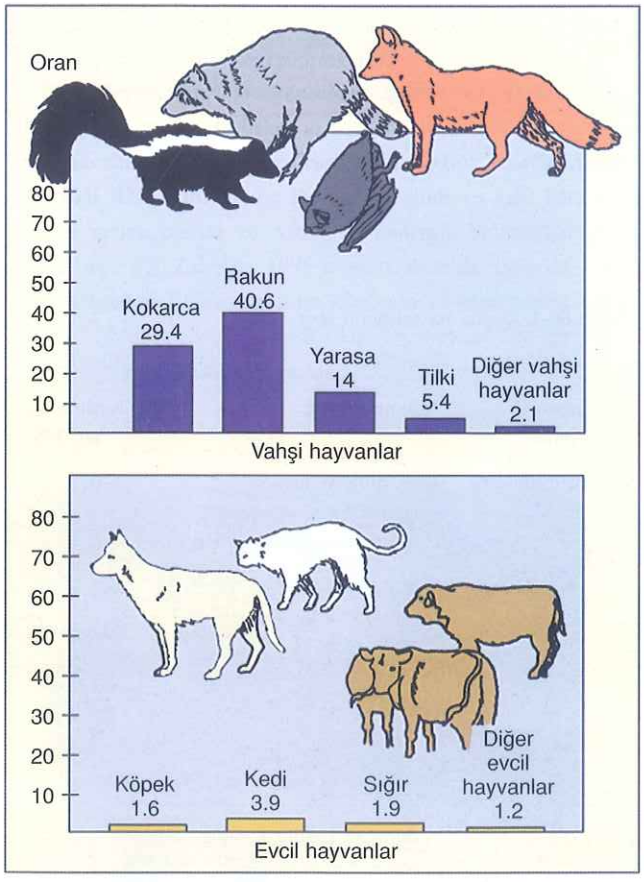
Veterinerler ve hayvan bakıcıları
Kuduz köpek tarafından ısırılan insan
Evcil hayvanlar için aşılama programlarının olmadığı ülkelerde yaşayanlar

Coğrafya/Mevsim

Virüs bazı ada devletler dışında tüm dünyada bulunur
Mevsimle ilişkili değildir

Kontrol Önlemleri

Evcil hayvanlar için aşılama programları vardır
Risk altındaki personel için aşılama söz konusudur
Ormandaki memelilerin kuduz kontrolü için aşılama programları uygulanmaktadır.



Şekil 60–3. 1999'da ABD'de hayvan kuduzunun dağılımı. Oranlar hayvan kuduzunun total sayısı ile ilişkisini gösterir (*Krebs JW ve ark: J Am Vet Med Assoc 217: 1799-1811, 2000'den veri alınmıştır*).

kuduz köpeklerden bulaşmaktadır. Endonezya'da 1999'da 200'den fazla görülen insan kuduz olguları nedeni ile adada 40000'den fazla köpek öldürülmüştür. Etkili köpek aşılama programları ve insanların kokarca, rakun, yarasalar ile temasının sınırlı olması nedeni ile ABD'deki insan kuduzu insidansı yaklaşık yılda bir olgudur. 1990'dan beri, insan kuduz olguları öncelikle yarasa kaynaklıdır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada yılda yaklaşık 10 milyon kişi kuduz olduğu şüphe edilen hayvanlarla karşılaşma sonrası koruyucu tedavi almaktadır.

Klinik Sendromlar (Kutu 60-4)

Kuduz aşılanmamış kişilerde her zaman ölümcüldür. Uzun ve değişken inkübasyon dönemi sonrasında prodrom dönemi görülür (Tablo 60-1). Olguda ateş, keyifsizlik, baş ağrısı, ısırığın olduğu yerde ağrı veya parestezi (kaşınma), gastrointestinal semptomlar, halsizlik ve anoreksia gibi semptomlar olur. Prodrom dönemi 2-10 gün seyreder ve arkasından kuduza özgü nörolojik semptomlar görülür. Kuduzun en karakteristik semptomu olan **hidrofobi** (sudan korkma) %20-50 olguda izlenmektedir. Hastanın suyu yutma girişimi ile hissedilen acı ile tetiklenmektedir. Nörolojik dönemde fokal ve jeneralize nöbetler, dezoryantasyon ve halüsinasyonlar da gözlenir. Olguların %15-60'ında paralizi tek bulgu olarak görülebilir. Paralizi solunum yetmezliğine neden olabilir.

Hasta 2-10 gün süren nörolojik dönemin sonunda komaya girer. Bu dönem nörolojik ve pulmoner komplikasyonlarla ölüme gider.

Kutu 60-4. Klinik Özet

Kuduz: Üç yaşındaki kız çocuğunun yatak odasında bir yarasanın uçtuğu gözlenmiştir. Yarasanın bu odada bütün gece kaldığı düşünülmektedir. Herhangi bir ısırık ve temas belirtisi bulunmamış ve yarasa yakalanarak serbest bırakılmıştır. Üç hafta sonrasında çocukta davranış değişiklikleri olmuş, irrite ve ajite davranışlar göstermiştir. Bu dönem hızla ilerleyerek konfüzyon gelişmiş, kontrol edilemeyen abuk sabuk konuşma durumu ve sekresyonlarını kontrol edememe başlamıştır. Daha sonra koma gelişmiş ve solunum yetmezliği ile ölmüştür.

Laboratuvar Tanısı

Hayvan tarafından ısırılmış bir olguda nörolojik semptomların görülmesi kuduz tanısı için önemlidir. Ancak enfeksiyon *bulgusunun olması, semptomların varlığı ve antikorların saptanması erken tedavi edici yaklaşımlar için gecikmiş durumlardır.* Laboratuvar testleri daha çok tanıyı doğrulamak için ve şüpheli olgu veya hayvanın kuduz olup olmadığını (postmortem) göstermek için yapılmaktadır.

Kuduz tanısı SSS ve derisinde viral antijenin saptanması, virüs izolasyonu, genomun saptanması ve serolojik testlerle konur. Etkilenen nöronlarda viral nükleokapsidlerin birikimine bağlı olarak görünen intrasitoplazmik inklüzyonların (**Negri cisimcikleri**) saptanması tanı koydurucudur (Bakınız Bölüm 50, Şekil 50-3). Saptanmalarının tanısal anlamı olmakla birlikte, Negri

Tablo 60-1. Kuduz Hastalığının Seyri

Hastalık dönemi	Belirtiler	Süre (gün)	Viral Durum	İmmünolojik durum
İnkübasyon dönemi	Asemptomatik	Isırılma sonrası 60- 365	Düşük titre, virüs kasta	—
Prodrom dönemi	Ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, baş ağrısı, letarji, ısırılma yerinde ağrı	2-10	Düşük titre, virüs SSS ve beyinde	—
Nörolojik dönem	Hidrofobi, farengeal spazm, hiperaktivite, anksiyete, depresyon SSS belirtileri: koordinasyon kaybı, paralizi, konfüzyon, deliryum	2-7	Yüksek titre, virüs beyin ve diğer bölgelerde	Serumda ve SSS'de antikor saptanabilir düzeyde
Koma	Koma, hipotansiyon, hipoventilasyon, sekonder enfeksiyonlar, kardiyak arrest	0-14	Yüksek titre, virüs beyin ve diğer bölgelerde	—
Ölüm	—	—	—	—

SSS: santral sinir sistemi

cisimcikleri, enfekte insan olgularının beyin dokularında sadece %70-90'ında saptanabilmektedir.

Direkt immünfloresan ile antijenin saptanması veya revers transkriptaz PCR (RT-PCR) ile genomun saptanması oldukça hızlı sonuç veren ve duyarlı testler olmaları nedeni ile tercih edilen yöntemlerdir. Tükürük örneğinden bakılması pratiktir ancak serum, BOS, boyun ense derisinden deri biyopsisi, otopsi örneği ve korneal epitelyum hücrelerinden bastırmakla alınan smear örnekleri de incelenebilir.

Kuduz virüsü hücre kültüründe veya bebek farelerde intraserebral inokülasyonla da üretilebilir ancak bu yöntemler özel laboratuvar izolasyon işlemleri gerektirir ve rutin olarak uygulanmamaktadır. Hücre kültürleri veya beyin dokuları inokülasyonu sonrasında, direkt immünfloresan yöntemi ile incelenebilir.

Serum ve BOS'da kuduz antikor titreleri genellikle enzim ilişkili immunosorbent assay (ELISA) veya hızlı floresan inhibisyon testi ile ölçülür. Ancak antikorlar hastalık tablosunun ileri dönemlerinde saptanabilmektedir.

Tedavi ve Profilaksi

Tedavi edilmediyse klinik kuduz nerdeyse her zaman ölümcüldür. Semptomlar belirdikten sonra sadece destekleyici tedavi yapılabilmektedir

Enfekte kişide klinik tablonun gelişimini engellemenin tek yolu karşılaşma sonrasında yapılan profilaksidir. İnsan kuduzu nadir görülmekle birlikte sadece ABD'de kuduz profilaksisi uygulanan kişi sayısı 20000'dir. Profilaksi, hayvan tarafından ısırılan tüm olgularda veya virüsle enfekte olduğu düşünülen hayvanların tükürüğü veya beyin dokusunun açık yaraya veya mukoza membranına teması söz konusu olduğu durumlarda, şüpheli hayvanlar, test edilip kuduz olduğu ekarte edilmedi ise, uygulanmalıdır.

İlk koruyucu önlem yaranın lokal bakımıdır. Yara hemen su ve sabunla veya virüsü inaktive eden başka bir antiseptikle yıkanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü Kuduz Uzmanları Komitesi aynı zamanda yara çevresine kuduz anti serumunun da uygulanmasını önermektedir.

Bu önlemleri takiben aşı ile bağışıklamanın yanı sıra bir doz insan kuduz immünglobulini (HRIG) veya at kökenli anti-kuduz serumunun uygulanması önerilmektedir. HRIG ile pasif bağışıklama, hasta aşıya antikor yanıtı verinceye kadar korunmayı sağlamaktadır. Bir ay içersinde beş aşı ardışık uygulanır. Kuduz, hastalık seyrinin yavaş olması nedeni ile zamanında korunmayı sağlayacak aktif bağışıklık oluşuncaya kadar, bir süre tanımaktadır.

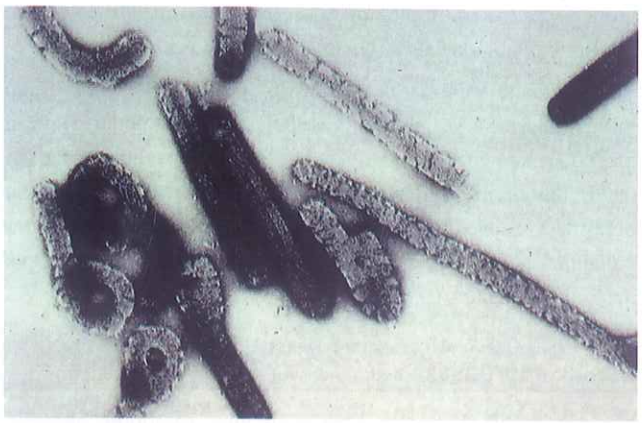
Kuduz aşısı, insan diploit hücrelerinin olduğu enfekte doku kültürü veya fötal rhesus akciğer hücrelerinden kimyasal inaktivasyon ile hazırlanan inaktive bir aşıdır. Bu aşılar, yetişkin veya süt emen farelerin beyin dokusunda hazırlanan eski aşılara göre (Semple, Fermi) daha az yan etkiye sahiptir. HDCV aşısı bulaşma günü ve sonrasındaki 3. 7. 14. ve 28. günde intramusküler veya daha az dozda değişik bölgelerden 0. 3. 7. 28. ve 30. günde intradermal uygulanmaktadır. Karşılaşma sonrası bir olguda uygulanan ribavirin tedavisi ile hastalık ilerlemesinin başarılı bir şekilde durdurulduğu bildirilmiştir.

Karşılaşma öncesi aşılama, hayvanlarla çalışan kişilere, enfekte dokularla çalışan laboratuvar çalışanlarına ve kuduzun endemik olduğu bölgelere seyahat edenlere uygulanmalıdır. HDCV intramusküler veya intradermal olarak üç doz yapılır ve iki yıllık korunma sağlar.

İnsanın kuduzdan korunması evcil ve vahşi hayvanlarda kuduzun etkili kontrolüne bağlıdır. Evcil hayvanların kontrolü, başıboş hayvanların kontrolü ve tüm köpeklerin/kedilerin aşılanması ile mümkündür. Tilkilerin aşılanması için çeşitli oral atenüe aşılar başarı ile kullanılmaktadır. ABD'de kuduz virüsünün G proteinini eksprese eden bir canlı rekombinant vaksinya aşısı da kullanılmaktadır. Yemlere enjekte edilen ve havadan ormanlara atılan bu aşı rakunları, tilkileri ve diğer hayvanları başarı ile bağışıklamaktadır. Bu aşı ile kaza sonucu bir kadına yapılan enjeksiyon sonrasında, olguda hem çiçek hem de kuduz virüsüne karşı bağışık yanıtın geliştiği gösterilmiştir (bkz referanslar).

Filovirüsler

Eskiden **Marburg** ve **Ebola** virüsleri (Şekil 60-4) *Rhabdoviridae* ailesi altında sınıflandırılırken artık **filovirus** olarak (***Filoviridae***) sınıflandırılmaktadırlar. Bu virüsler **filamentöz, zarflı, negatif polariteli RNA** virüsleridir. Bu ajanlar ciddi ve fatal hemorajik ateşlere neden olurlar ve Afrika'da endemik bulunurlar. Ebola virüse olan ilgi Zaire'de 1995'te ve Gabon'da 1996'da ortaya çıkan salgınlar, Robin Cook'un kitabının bir uyarlaması olarak "Salgın" filminin gösterimi ve Richard Preston'ın "The Hot Zone" kitabının yayınlanması sonrasında artmıştır.



Şekil 60–4. Ebola virüsün elektron mikroskobik görünümü (*CDC, Atlanta izniyle*)

Yapı ve Replikasyon

Filovirüslerin yedi proteini kodlayan tek iplikli RNA genomu ($4.5x\ 10^6$ Da) vardır. Viryonlar başka şekiller oluşturabilmekle beraber, daha çok 80 nm çapında zarflı filamentler oluştururlar. Bu şekiller 800-1400 nm uzunluğunda olabilmektedirler. Nükleokapsid, helikal yapıdadır ve bir tip glikoprotein içeren bir zarfla çevrilmiştir. Virüs rabdovirüsler gibi sitoplazmada replike olmaktadır.

Patogenez

Filovirüsler etkin olarak replike olarak monositler, makrofajlar, dentritik hücreler ve diğer hücrelerde yüksek miktarda virüs oluşumuna neden olurlar. Monositlerde replikasyonu, sepsiste olduğu gibi, bir proinflamatuvar sitokin fırtınasına neden olmaktadır. Viral sitopatogenez karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve akciğerlerde parenkimal hücrelerin nekrozuna neden olan yaygın bir doku hasarına yol açar. Vasküler hasara neden olan endoteliyal hücre harabiyetinin sorumlusu Ebola glikoproteinleridir. Glikoprotein genine sahip olmayan suşlarda hastalık tablosunda hemoraji izlenmemektedir. Hastalananlarda görülen yaygın kanama, ödeme ve hipovolemik şoka neden olmaktadır. Virüs konağın doğal ve bağışık yanıtından kaçabilmektedir. Glikoproteinin sıvısal bir formu salgılanmakta ve bu nötrofil aktivasyonunu baskılamakta ve antikor yanıtını bloke etmektedir. Viral proteinler aynı zamanda interferon üretimini ve etkisini baskılamaktadırlar.

Epidemiyoloji

Marburg virüs enfeksiyonu ilk kez sağlıklı Afrika yeşil maymunlarının dokuları ile çalışan laboratuvar çalışanları arasında Marburg, Almanya'da görülmüştür. Marburg virüs enfeksiyonu nadir olarak Zimbabwe ve Kenya'da da görülmüştür.

Ebola ismi Demokratik Kongo Cumhuriyeti'ndeki (önceki adı Zaire) bir nehrin adından konulmuştur. Ebola virüs hastalığı salgınları Demokratik Kongo Cumhuriyeti ve Sudan'da görülmüştür. Virüs o kadar ölümcül seyreder ki duyarlı popülasyonun tümünün eliminasyonu nedeni ile daha fazla yayılmadan salgın durur. Ancak, Orta Afrika'nın kırsal bölgelerinde virüse karşı toplumda %18 antikor pozitifliği, toplumun subklinik olarak da enfeksiyonu geçirdiğini göstermektedir.

Bu virüsler yarasalarda ve vahşi maymunlarda endemik olup insana bulaşması ve insanlar arası bulaşma mümkündür. Hayvan rezervuarı ile temas veya enfekte kan ve sekresyonlarla doğrudan temas hastalığın yayılmasında rol oynamaktadır. Bu virüslerin bulaşması enjeksiyon kazaları ile ve kontamine şırıngaların kullanımı ile olmaktadır. Hastalara bakan sağlık çalışanları ve maymun bakıcıları risk altındadırlar.

Klinik Sendromlar

Marburg ve Ebola virüsleri en ciddi viral hemorajik ateşlerin nedenleridir (Klinik Olgu 60-1). Hastalık, grip benzeri baş ağrısı ve miyalji gibi bir tablo ile başlar. Birkaç günde bulantı, kusma ve diare gelişir, döküntüler de görülebilir. Sonrasında, birçok bölgeyi özellikle de gastrointestinal sistemi ilgilendiren kanamalar görülür ve klinik hastalığın gözlendiği yaklaşık %90 hastada ölümle sonuçlanmaktadır. Kongo, Kikwit'teki 1995 salgınında 243 kişi ölmüştür.

Klinik Olgu 60–1. Ebola

Emond ve ark. aşağıdaki Ebola enfeksiyonu olgusunu yayınlamışlardır (Br Med J 2: 541-544, 1977). Bir bilim adamının, Ebola virüs ile enfekte hayvan karaciğer dokusuyla çalışırken, eline kaza sonucu iğne batmasını takiben altıncı günde karın ağrısı ve bulantı yakınması olmuştur. Yüksek güvenlikli enfeksiyon birimine gönderilen olgu, bir izolasyon odasına konulmuştur. İlk yatırıldığında (1. gün) yorgunluk, anoreksia, bulantı, karın ağrısı ve 38°C'ye varan ateşi olmuştur. Günde iki doz verilen interferon uygulaması sonrasında yanıt alınmış iken ertesi sabah ateşi yine yükselmiştir (39°C). Daha sonra ısı ile inaktive edilmiş konvelesan dönem serumu uygulanan hastada erken bir olumlu yanıt alınmamıştır. Dördüncü günde bol terlemeyle hastanın ateşi düşmüş ancak göğsünde yeni döküntüler olmuştur. Dördüncü gün öğlen sıralarında ani başlayan ciddi titremeyle seyreden 40°C ateşi, bulantı, kusma ve diaresi olmuştur. Bu belirtiler üç gün sürmüş ve döküntüler tüm vücuda yayılmıştır. Altıncı günde tekrar konvelesan dönem serumu verilmiş ve rehidratasyon tedavisi uygulanmıştır. Hasta geçen 10 hafta sürede yavaş olarak toparlanmaya başlamıştır. Belirtilerin başladığı ilk günden itibaren hastanın kanında virüs, elektron mikroskobik olarak ve kobay inokülasyonu ile saptanmıştır (artık bu durumlarda laboratuvar çalışanları için daha az riskli olan RT-PCR analizleri yapılmaktadır). Antikorlar üçüncü günden itibaren saptanmıştır. Virüs titreleri interferon tedavisi sonrasında 1000 kez azalmıştır ve dokuzuncu günde bile saptanabilmiştir. Hastanın tedavisi ve örneklerin işlenmesinde o dönem için var olan en sıkı izolasyon koşulları uygulanmıştır. Bilim adamının kaza sonrası hemen gerekli önlemleri almasına ve ellerini çamaşır suyu ile yıkamasına rağmen sonuç farklı olmamıştır. İnterferon tedavisi ve konvelesan serumun varlığı hastalığın ilerlemesinin durdurulmasını sağlamıştır. Bunların olmaması durumunda olgu hızla seyredecek ve hemorajik hastalık ile muhtemelen kaybedilecekti.

Laboratuvar Tanısı

Şüpheli filovirüs enfeksiyonu olan olgulardan alınan örnekler kaza eseri bulaşmaları önlemek için büyük bir dikkatle ele alınmalıdırlar. Bu virüslerle çalışmalar rutinde olmayan **biyogüvenlik düzeyi 4** izolasyon işlemleri gerektirir. Marburg virüsü doku kültüründe (Vero hücreleri) hızlı ürerken, Ebola virüs eldesi için hayvan (örneğin kobay) inokülasyonu gereklidir.

Enfekte hücrelerde büyük eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikler görülür. Viral antijenler dokuda direkt immünfloresan testleri ve sıvılarda ise enzim işaretli immunassay (ELISA) ile saptanabilir. Sekresyonlarda, viral genomun RT-PCR amplifikasyonu ile saptanması ile örnek işlemlerinin en aza indirilmesini sağlar.

Filovirüs antijenlerine karşı IgG ve IgM antikorları immünfloresan testler ve ELISA ile saptanır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Filovirüs enfeksiyonu olan hastalarda antikor içeren serumlar ve interferon tedavileri denenmiştir. Enfekte olgular karantinaya alınmalı ve kontamine hayvanlar öldürülmelidir. Virüslerle ve kontamine materyallerle çalışmak katı (biyogüvenlik düzeyi dört) izolasyon önlemleri gerektirir.

Borna Virüs Hastalığı

Borna hastalığı virüsü (BDV) yeni tanımlanan bir ailenin tek zarflı, negatif polariteli RNA virüsüdür. İlk olarak BDV Almanya'da atların bir enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda dikkat çekmesinin nedeni şizofreni gibi bazı özel nöropsikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisidir.

Yapı ve Replikasyon

8910 nükleotid uzunluğundaki BDV genomu, polimeraz (L), nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), matriks protein (M) ve zarf proteini (G) gibi beş saptanabilir protein kodlar. Diğer negatif polariteli RNA virüslerinin aksine BDV çekirdekte replike olur. Bu özelliği ile ortomiksovirüslere benzer olan BDV, bu virüslerden de segmente genomunun olmaması ile ayrılır. RNA virüslerinden farklı olarak genomdan transkripte olan pozitif polariteli RNA'lardan biri intronların ortadan kaldırılması için işleme girip üç farklı protein sentezi için üç mRNA oluşumuna neden olur.

Patogenez

BDV yüksek düzeyde nörotropiktir ve SSS'ine yayılma kapasitesine sahiptir. Aynı zamanda birçok organın parenkimal hücrelerini ve periferik kan mononükleer hücrelerini enfekte eder. Virüsün sitolitik özelliği yüksektir ve enfekte olguda persistan bir enfeksiyona neden olur. T hücre bağışık yanıtı, BDV enfeksiyonlarının kontrolünde önemlidir ancak hastalığa neden olan doku hasarından da sorumludur.

Hastalık

İnsanda BDV hastalıklarının anlaşılması konusunda kısıtlı bilgiye sahip olmamıza rağmen, hayvanlarda enfeksiyonun, öğrenme ve hafıza kaybına sebep olduğu ve ölümcül, immün mekanizmalarla ilişkili bir meningoensefalite neden olduğu bilinmektedir. Hayvan deneylerinde gözlenen BDV enfeksiyonu tabloları, insanda görülen depresyon, bipolar hastalıklar, şizofreni ve otizm gibi nöropsikiyatrik hastalıklara benzemektedir. Virüse karşı antikorların sentezi ve/veya enfekte periferik kan mononükleer hücrelerinin şizofreni, otizm ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda sayıca fazla olması ya BDV'nin olaya neden olduğunu ya da bu mental hastalıkları tetiklediğini düşündürmektedir.

Epidemiyoloji

BDV, at, koyun ve insan gibi birçok memeli türünü enfekte edebilen bir zoonozdur. Virüse bağlı birçok salgın Orta Avrupa'da görülmüştür, ancak Kuzey Amerika ve Asya'da da virüs saptanmıştır. BDV'nin rezervuarı ve bulaşma yolları henüz bilinmemektedir. Atlarda salgınların olduğu yerlerde, yüksek sayıda insan enfeksiyonları da saptanmaktadır.

Laboratuvar Tanısı

Enfeksiyonun saptanması viral genomun ve periferik kan mononükleer hücrelerinde RT-PCR ile mRNA'nın doğrudan analizi ile mümkündür. Viral proteinlere karşı antikorların serolojik analizi insanda görülen hastalıklarla BDV arasındaki ilişkiyi araştırmak için kullanılmaktadır.

Tedavi

Diğer RNA virüsleri gibi BDV ribavirin tedavisine duyarlıdır. BDV'nin kofaktör olarak gösterildiği bazı psikonörolojik hastalıklarda ribavirin tedavisi mantıklı bir yaklaşım olabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Düşme sonrasında Kaliforniya'da hastaneye getirilen 11 yaşındaki erkek çocuğunun yaraları tedavi edilmiş ve hastaneden eve gönderilmiştir. Ertesi günü ilaçlarını alırken su içmeyi reddetmiş ve çocukta bir huzursuzluk gözlenmiştir. Olgunun o akşam huzursuzluğu devam etmiş ve halüsinasyonlar görmüştür. Salivasyonu artmış ve nefes almakta zorlanmaya başlamıştır. İki gün sonra ateşi 40,8°C (105,4°F) çıkmış ve iki kez kardiyak arrest gelişmiştir. Kuduz ön tanısı olmasına rağmen komputerize tomografik görüntülemede ve beyin omurilik sıvısı analizinde destekleyen herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Ense derisi biyopsisi viral antijen için üçüncü günde negatif, yedinci günde kuduz pozitif bulunmuştur. Hastanın genel durumu giderek bozulmuş ve 11 gün sonra hasta kaybedilmiştir. Ebeveynler daha sonra öykü açısından sorgulandığında altı ay kadar önce bir Hindistan gezisinde çocuğun parmağının bir köpek tarafından ısırıldığı öğrenilmiştir.

1. Bu olgunun hangi klinik belirtileri kuduz düşündürmüştür?
2. Neden kuduz hastalığının bu kadar uzun inkübasyon süresi vardır?
3. Köpek tarafından ısırılmasının hemen ardından nasıl bir tedavi başlanmalıydı? Kuduz şüphelenildiğinde hangi tedavi hemen uygulanmalıydı?
4. Kuduzun klinik özellikleri diğer nörolojik viral hastalıklardan hangi yönüyle farklıdır?

Kaynakça

Anderson LJ, et al: Human rabies in the United States, 1960-1979: Epidemiology, diagnosis, and prevention. Ann Intern Med 100:728-735; 1984.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby,2004.

Fishbein DB: Rabies. Infect Dis Clin North Am 5:53-71, 1991.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Plotkin SA: Rabies: State of the art clinical article. Clin Infect Dis 30:4-12, 2000.

Rabies vaccine, absorbed: A new rabies vaccine for use in humans. Morb Mortal Wkly Rep 37:(14)217-223, 1988.

Rupprecht CE, et al: Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. N Engl J Med 345(8):582-586, 2001.

Steele JH: Rabies in the Americas and remarks on the global aspects. Rev Infect Dis 10(Suppl 4):S585-S597, 1988.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Warrell DA, Warrell MJ: Human rabies and its prevention: An overview. Rev Infect Dis 10(Suppl 4):S726-S731, 1988.

Winkler WG, Bogel K: Control of rabies in wildlife. Sci Am266:86-92, 1992.

Wunner WH, et al: The molecular biology of rabies viruses. Rev Infect Dis 10(Suppl 4):S771-S784, 1988.

Filovirüsler

Groseth A, Feldmann H, Strong JE: The ecology of Ebola virus. Trends Microbiol 15:408-416, 2007.

Klenk HD: Marburg and Ebola Viruses. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 235. Berlin, New York, Springer-Verlag, 1999.

Mohamadzadeh M, Chen L, Schmaljon Al: How Ebola and Marburg viruses battle the immune system. Nat Rev Immunol 7:556-567, 2007.

Preston R: The Hot Zone. New York, Random House, 1994.

Sodhi A: Ebola virus disease. Postgrad Med 99:75-76, 1996.

Borna Virüsler

Jordan I, Lipkin WI: Borna disease virus. Rev Med Virol 11:37-57, 2001.

Richt JA, et al: Borna disease virus infection in animals and humans. Emerg Infect Dis 3(3), (1997, online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no3/richt.htm

Web Siteleri

CDC Ebola information (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebola.htm

CDC rabies virus information (online): Available at http://www.cdc.gov/rabies/

Gompf SJ, et al: Rabies (online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic1374.htm

Hatalski CG, Lewis AJ, Lipkin WI: Borna Disease. Emer Infect Dis 3(2), (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol3no2/hatalski.htm

King JW, Markanday A: Ebola virus (online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic626.htm

Merlin M, Bertolini J: Rabies (online): Available at http://www.emedicine.-com/emerg/topic493.htm

Richt JA, et al: Borna Disease Virus Infection in Animals and Humans. Emerg Infect Dis 3(3), (1997, online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no3/richt.htm

61

Reovirüsler

Çeviren: Fügen Yarkın

Reoviridae orthoreovirüs'ler, rotavirüs'ler, orbivirüs'ler ve coltivirüsler'dan oluşur (Tablo 61-1). Reovirus ismi bilinen herhangi bir hastalıkla (**"respiratory, enteric, orphan"**) ilişkili olmayan bir grup respiratuvar ve enterik virüsler için 1959'da Albert Sabin tarafından önerilmiştir. Reoviridae **10-12 segmentli çift sarmallı ribonükleik asid (RNA) genomları** içeren **çift tabakalı protein kapsidleri** olan zarfsız virüslerdir. Bu virüsler yüksek pH ve ısı aralıklarında ve hava orijinli aerosollerde stabildir. Orbivirüsler ve koltivirüsler artropodlar ile yayılır ve arbovirüslerdendir.

Aynı zamanda **memeli reovirüsleri** veya basitçe reovirüsler olarak bilinen **orthoreovirüsler** ilk kez 1950'lerde çocukların dışkılarından izole edilmiştir. Bu virüs ailesinin prototipidir ve bunların patogenezinin moleküler temeli yaygın şekilde çalışılmaktadır. Genelde bu virüsler insanlarda asemptomatik enfeksiyonlara sebep olur.

Rotavirüsler çok yaygın hastalık olan **insan infantil gastroenteritine** sebep olur. Aslında, rotavirüsler dehidratasyondan dolayı hospitalizasyon gerektiren çocuklardaki bütün diyare vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Birleşik Devletler'de her yıl 70.000 vaka, bütün dünyada her yıl 500.000-600.000 ölüm). Rotavirüsler beslenmesi yetersiz çocuklarda kontrol edilemeyen viral diyareden her yıl en az 1 milyon ölümün görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde daha büyük bir problemdir.

Yapı

Rotavirüsler ve reovirüsler birçok yapısal, replikatif ve patojenik özellikleri paylaşır. Reovirüsler ve rotavirüsler çift tabakalı kapsidi olan (60-80 nm çapında) ikozahedral yapıya ve çift sarmallı segmentli genoma (**"duble:duble"**) sahiptir (Kutu 61-1; Şekil 61-1). **Rotavirüs** ismi elektron mikrografilerde negatif boyamada viryonun görünümünden dolayı **"tekerlek"** anlamına gelen Latincede **rota** kelimesinden türemiştir (Şekil 61-2). Dış kapsidin proteolitik ayrılması (gastrointestinal yolda olur) enfeksiyon için virüsü aktive eder ve **intermediate (aracı)/enfeksiyöz subviral partikülleri (ISVP)** oluşturur.

Dış kapsid yapısal proteinlerden oluşur (Şekil 61-3), RNA sentezi için enzimleri ve 10 (reo) veya 11 (rota) farklı çift sarmallı RNA genomik segmentleri içeren nükleokapsid özü çevreler. İnfluenza virüs kapsidi gibi reovirüs ve rotavirüs kapsidleri de farklı segmentlerin tam setini içeren viryonları yapmak üzere 10 veya 11 genom segmenti ile rastgele doldurulur. İlaveten, **gen segmentlerinin reassortmenti** oluşabilir ve hibrid virüsler yaratabilir.

İlginç olarak, rotavirüsler (1) viryonun yüzeyinde glikoproteinlere (VP7, NSP4) sahip olması, (2) zarfı önce kazanıp fakat sonra montaj sırasında kaybetmesi ve (3) hedef hücre membranına direk penetrasyonu uyaran füzyon protein aktivitesine sahip olması yönünden zarflı virüslere benzer.

Rotavirüslerin ve reovirüslerin genomik segmentleri yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlar. Reovirüsün genomik segmentleri, kodladıkları proteinler ve fonksiyonları Tablo 61-2'de; rotavirüsünkiler Tablo 61-3'de özetlenmiştir. Kor proteinleri messenger RNA (mRNA) transkripsiyonu için gerekli enzimatik aktivitelere sahiptir. Bunlar 5'-metil guanozin mRNA "capping" enzim ve RNA polimerazdır. σ1 protein (reo) ve VP4 (rota) kapsidin köşelerinde lokalizedir ve spike (çıkıntı) proteinleri gibi yüzeyden dışa uzanır. Hemaglütinasyon ve viral bağlanma dahil birçok fonksiyonlara sahiptir ve nötralizan antikorları uyarır. VP4 proteaz ile VP5 ve VP8 proteinlerine ayrışarak aktive olur. Paramiksovirüslerin füzyon proteinlerinkine benzer yapı gösterir. Ayrışması virüsün hücrelere prodüktif girişini kolaylaştırır.

Replikasyon

Reovirüslerin ve rotavirüslerin replikasyonu virüsün alınmasıyla başlar (Şekil 61-4). Viryonun dış kapsidi nükleokapsid ve çekirdeği çevresel etkilerden ve özellikle gastrointestinal yolun

Tablo 61-1. İnsan Hastalığından Sorumlu *Reoviridae*

Virüs	Hastalık
Orthoreovirüs*	Hafif üst solunum yolu hastalığı, gastrointestinal hastalık, biliyer atrezi
Orbivirüs/ Coltivirüs	Baş ağrısı ve miyalji görülen febril hastalık (zoonozis)
Rotavirüs	Gastrointestinal yol hastalığı, respiratuvar yol hastalığı (?)

**Reovirüs Reoviridae familyası için ortak isimdir ve Orthoreovirus genusu için spesifiktir.*

Kutu 61-1. Reoviridae'nin Kendine Özgü Özellikleri

Çift-tabakalı kapsid viryon (60-80nm) 10-12 (virüse göre değişir) kendine özgü **çift-sarmallı genomik segmentleri** (*duble:duble virüs*) içeren ikozahedral simetriye sahiptir.

Viryon çevresel ve gastrointestinal şartlara (örneğin, deterjanlar, asidik pH, kuruluk) **dirençlidir.**

Rotavirüs ve orthoreovirüs viryonları intermediate/enfeksiyöz subviral partiküllere hafif proteoliz ile aktive olur, enfektivitelerini artırır.

İç kapsid RNA-bağımlı RNA polimeraz ve 5' keplenme ve poliadenilat ilavesi için enzimler dahil tam transkripsiyon sistemini içerir.

Viral replikasyon sitoplazmada olur. Çift-sarmallı RNA iç çekirdekte kalır.

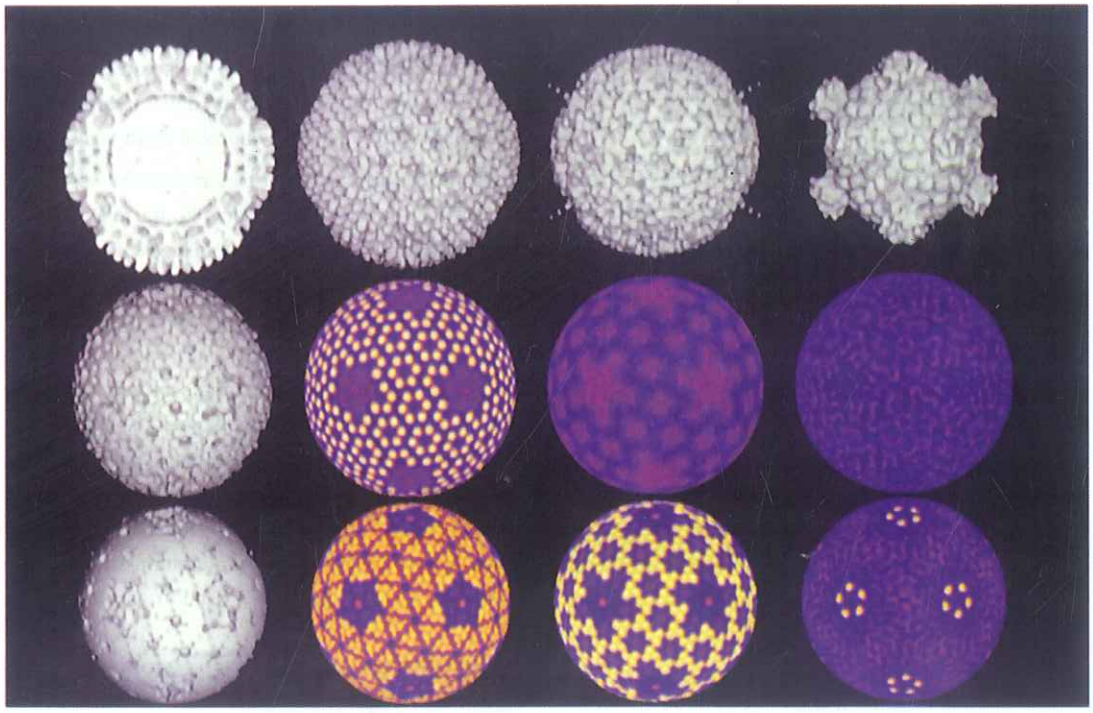
İç kapsid (+) RNA çevresinde toplanır ve sitoplazmada (-) RNA'ya transkribe olur.

Rotavirüs-dolu iç kapsid endoplazmik retikuluma tomurcuklanarak dış kapsid ve sonradan kaybolan bir membran kazanır.

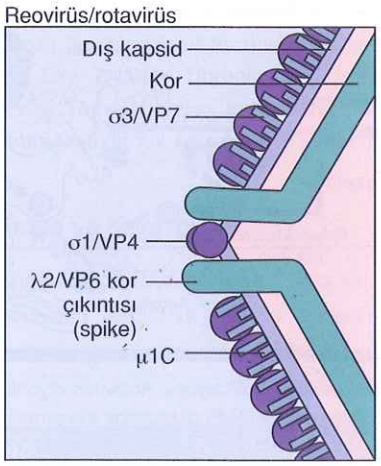
Virüs hücre lizisi ile salınır.

asidik çevresinden korur. Viryon daha sonra gastrointestinal yolda kısmen sindirilir ve muhtemelen proteaz ile ayrışma, dış kapsid proteinlerin (σ3 /VP7) kaybı ve σ1/VP4 proteininin ayrışması ile ISVP oluşturmak üzere aktive olur. ISVP'nin köşelerindeki σ1/VP4 proteini epiteliyal ve diğer hücrelerde sialik asit içeren glikoproteinlere bağlanır. İlave reseptörler reovirüs için β-adrenerjik reseptör ve rotavirüs için integrin molekülüdür. Rotavirüsün σ1/VP4'ü reseptöre bağlanır ve viryonun hücreye penetrasyonunu uyarır. Reovirüs ve rotavirüsün bütün viryonları aynı zamanda reseptör-aracılı endositoz ile de alınabilir.

ISVP çekirdeği sitoplazmaya salar ve kordaki enzimler mRNA üretimini başlatır. **Çift sarmallı RNA daima korda kalır.** Genomun transkripsiyonu iki fazda, erken ve geç ortaya çıkar Negatif-sense RNA virüsüne benzer şekilde, negatif-sense (-) RNA sarmalların her biri viryon kor enzimleri tarafından kalıp olarak kullanılır ki, her bir mRNA'lar sentez edilir. Kor içindeki virüsün kodladığı enzimler 5' metil guanozin kep ve 3'-poliadenilat kuyruk ekler. Sonra mRNA çekirdeği terk eder ve translasyon başlar. Daha sonra viryon proteinleri ve pozitif-sense (+) RNA segmentleri kümeleşerek büyük sitoplazmik inklüzyonlar



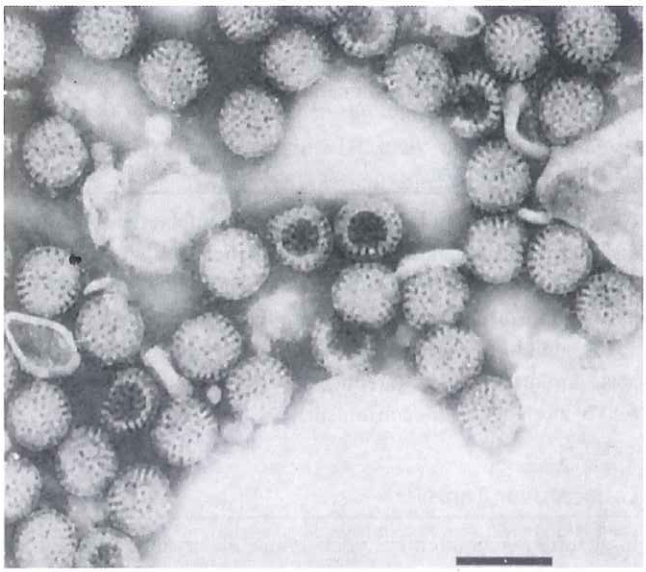
Şekil 61–1. İnsan reovirüs tip 1'in kriyoelektron mikrografisinin bilgisayarda yeniden oluşturulması (Lang). *Üstte, Soldan sağa:* Viryonun kros kesiti, intermediate/enfeksiyöz subviral partikül (ISVP) ve kor partikül. ISVP ve kor partikülleri viryonun proteolizi ile oluşur ve replikasyon siklüsünde önemli roller oynar. *Orta ve altta:* Dış tabakanın yapıları çıkarıldıktan sonra farklı alanlarda viryonların bilgisayarda oluşturulan imajları. Renkler simetriyi ve kapsid içindeki moleküler etkileşimleri görmeye yardım eder. *(Purdue Üniversitesi, Tim Baker'ın müsaadesiyle)*



Şekil 61–2. Reovirüs/Rotavirüs koru ve dış proteinlerin yapısı. σ1/VP4, viral bağlanma proteini; σ3/VP7, majör kapsid komponenti; λ2/VP6, majör iç kapsid proteini; μ1C, minör dış kapsid proteini. *(Sharpe AH, Fields BN; N Engl J Med 312: 486-97, 1985'ten alınarak tekrar çizildi.)*

oluşturan kor benzeri yapılar için bir araya gelirler. Yeni korlarda (-) RNA'lar oluşturmak için (+) RNA segmentlerinin kopyası yapılarak çift-sarmallı genom replike olur. Yeni korlar ya daha fazla (+) RNA üretir veya viryonlara monte olur.

Reovirüs ve rotavirüsün montaj işlemleri farklıdır. Reovirüsün montajında, dış kapsid proteinleri korla birleşir ve viryon hücre lizisi ile hücreyi terk eder. Rotavirüsün montajı zarflı virüsünkine benzer ki, rotavirüsün korları endoplazmik retikulum (ER)'un dışındaki NSP4 viral proteini ile birleşir; ER'den tomurcuklanınca, VP7 dış kapsid glikoproteinini kazanır. ER'da membran kaybedilir ve virüs hücre lizisi sırasında hücreyi terk eder. Reovirüs hücresel makromoleküler sentezini enfeksiyonun 8 saati içinde inhibe eder.



Şekil 61–3. Rotavirüsün elektron mikrografisi. *Çubuk* = 100nm. *(Fields BN, et al: Virology. New York, Raven, 1985'ten alınmıştır.)*

Tablo 61-2. Reovirüs Gen Ürünlerinin Fonksiyonları

Genomik segmentler (Moleküler ağırlık, Da)	Protein	Fonksiyon (Biliniyorsa)
Büyük segmentler ($2.8x10^6$)		
1	λ3 (iç kapsid)	Polimeraz
2	λ2 (dış kapsid)	Capping enzim
3	λ1 (iç kapsid)	Transkriptaz komponenti
Orta segmentler ($1.4x10^6$)		
1	μ2 (iç kapsid)	—
2	μ1C (dış kapsid)	μ1'den ayrışır, μ3 ile kompleks yapar, girişi uyarır
3	μNS	Viral montajı destekler*
Küçük segmentler ($0.7x10^6$)		
1	σ1 (dış kapsid)	Viral bağlanma proteini, hemaglutinin, doku tropizmini tayin eder†
2	σ2 (iç kapsid)	Viral RNA sentezine yardım eder
3	σNS	Viral RNA sentezine yardım eder
4	σ3 (dış kapsid)	μ1c'li dış kapsidin major komponenti

Fields BN, et al: Virology, 3rd ed. New York, Lippincott-Raven, 1996'dan modifiye edilmiştir.
**Viryonda proteinler bulunmaz.*
†Nötralizan antikorların hedefi.

Orthoreovirüsler (Memeli Reovirüsleri

Orthoreovirüs her yerde bulunur. Viryonlar çok stabildir ve kanalizasyon ve nehir suyunda tespit edilmiştir. Memeli reovirüslerin **reovirüs tip 1, 2 ve 3** denilen üç serotipi vardır; bu serotipler nötralizasyon ve hemaglütinasyon inhibisyon testlerine dayanır. Üç serotipin hepsi ortak kompleman-tespit eden antijeni paylaşır.

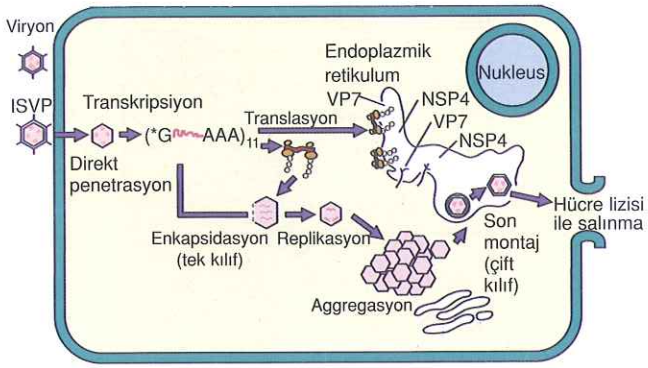
Patogenez ve İmmünite

Orthoreovirüsler insanlarda önemli hastalığa sebep olmaz. Buna karşılık farelerde reovirüs hastalığı çalışmaları insanlardaki viral enfeksiyonların patogenezini anlamamızı geliştirmiştir. Reovirüs suşuna göre virüs farelerde nörotropik veya organotropik olabilir.

Tablo 61-3. Rotavirüs Gen Ürünlerinin Fonksiyonları

Gen segmenti	Protein (Lokasyon)	Fonksiyon
1	VP1 (iç kapsid)	Polimeraz
2	VP2 (iç kapsid)	Transkriptaz komponenti
3	VP3 (iç kapsid)	mRNA capping
4	VP4 (viryonun köşelerindeki dış kapsid spike proteini)	Protez ile ISVP'de VP5 ve VP8'e aktivasyon, hemaglutinin, viral bağlanma proteine*
5	NSP1 (NS53)	RNA'ya bağlanma
6	VP6 (iç kapsid)	İç kapsidin majör yapısal proteini, dış kapsidin montajını uyarmak için ER'de NSP4'e bağlanma.
7	NSP3 (NS34)	RNA'ya bağlanma
8	NSP2 (NS35)	RNA'ya bağlanma, genom replikasyonu ve paketlenme için önemli
9	VP7 (dış kapsid)	Tip-spesifik antijen, ER'de glikozile olan major dış kapsid komponenti ve bağlanma ve girişi kolaylaştırır*
10	NSP4 (NS28)	İç kapsidin ER'ye bağlanmasını uyaran ER'deki glikozile protein, geçici zarf ve dış kapsidin eklenmesi; kalsiyumu mobilize etmek için enterotoksin gibi davranır ve diyareye sebep olur
11	NSP5 (NS26)	RNA'ya bağlanma
11	NSP6	NSP5'e bağlanır

ER, endoplazmik retikulum; ISVP, intermediate/enfeksiyöz subviral partikül.
**Nötralizan antikor hedefi.*



Şekil 61–4. Rotavirüsün replikasyonu. Rotavirüs viryonları intermediate/enfeksiyöz subviral partikül (ISVP) oluşturmak için proteaz ile aktive olabilir (örneğin, gastrointestinal yolda). Viryon veya ISVP hücreye bağlanır ve penetre olur ve dış kapsidini kaybeder. İç kapsid (±) segmentinin kalıp olarak kullanıldığı mRNA transkripsiyonu için enzimler içerir. Bazı mRNA segmentleri erken transkribe edilir; diğerleri daha sonra transkribe edilir. Viryon korlarındaki enzimler 5' metil keplenmiş guanozin (*G) ve 3'poly A (AAA)'yı mRNA'ya bağlar. (+) RNA mRNA'dır ve aynı zamanda ± segmentli genomu replike etmek için kalıp olarak kullanılmak üzere iç kapsid ile çevrelenir. VP7 ve NSP4 glikoproteinler olarak sentezlenir ve endoplazmik retikulumda eksprese edilir. Kapsidler toplanır ve endoplazmik retikulumda NSP4 proteini üzerine kenetlenir. VP7 ve dış kapsid ve zarfını kazanır. Virüs zarfını kaybeder ve hücre lizisi ile hücreyi terk eder.

Reovirüs proteinlerinin fonksiyonları ve virülans özellikleri sadece bir genomik segmenti (bir protein kodlayan) farklı olan interstrain (suşlar arası) hibrid virüslerin aktivitelerinin kıyaslanmaları ile ortaya çıkarılır. Bu yaklaşımla, yeni aktivite diğer virüs suşunun genomik segmentine atfedilir.

ISVP'nin alımı ve proteolitik üretiminden sonra orthoreovirüsler ince bağırsakta M hücrelerine bağlanır, daha sonra virüs bağırsaklarda bulunan Peyer plakların lenfoid dokusuna transfer edilir. Sonra virüsler replike olur ve viremiyi başlatır. Virüs in vitro sitolitik olmasına rağmen, sirkülasyona girmeden önce birkaç belirtiye sebep olabilir ve uzak bir yerde enfeksiyon oluşturur. Fare modelinde, hemaglutinin aktivitesinden (δ1) sorumlu dış kapsid proteini aynı zamanda mezenterik lenf nodlarına viral yayılımı kolaylaştırır ve virüsün nörotropik olup olmayacağını tayin eder.

Fareler ve muhtemelen insanlar, dış kapsid proteinlerine karşı koruyucu hümoral ve hücresel immün cevaplar oluşturur. Orthoreovirüsler normalde litik olmasına rağmen aynı zamanda hücre kültüründe persistan enfeksiyon oluşturabilir.

Epidemiyoloji

Henüz anlatıldığı gibi, orthoreovirüsler bütün dünyada bulunur. Seroprevalans çalışmaları çoğu insanın muhtemelen çocukluk çağı sırasında enfekte olduğunu gösterir, çünkü erişkinlerin yaklaşık %75'i antiviral antikorlara sahiptir. Çoğu hayvanlar, şempanzeler ve maymunlar dahil, insan reovirüsü ile serolojik olarak ilişkili reovirüslerle enfektedir. Hayvanların insan enfeksiyonları için rezervuar olup olmadığı bilinmemektedir.

Klinik Sendromlar

Orthoreovirüsler bütün yaşlardaki kişileri enfekte eder, fakat bu etkenleri spesifik hastalıklarla ilişkilendirmek zordur. Çoğu enfeksiyonların asemptomatik olduğu düşünülür veya o kadar hafiftir ki tespit edilmeden geçer. Şimdiye kadar bu virüsler yaygın soğuk algınlığı-benzeri hafif üst solunum yolu hastalığı (düşük ateş, burun akıntısı ve farenjit) gastrointestinal yol hastalığı ve biliyer atrezi ile ilişkilendirilmiştir.

Laboratuvar Tanısı

İnsan orthoreovirüs enfeksiyonu klinik materyalde viral antijen veya RNA'nın tespiti için testler, virüs izolasyonu, veya virüs spesifik antikor için serolojik testlerle tanınabilir. Şüpheli üst

solunum yolu hastalığı veya diyarel hastalık için boğaz, nazofarinks ve dışkı örnekleri örnekler olarak kullanılabilir. İnsan orthoreovirüsleri fare L-hücre fibroblastları, primer maymun böbrek hücreleri ve HeLa hücreleri kullanılarak izole edilebilir. Serolojik testler epidemiyolojik amaçlar için kullanılabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Orthoreovirüs hastalığı hafiftir ve kendi kendini sınırlar. Bu sebepten dolayı tedavi gerekli değildir ve korunma ve kontrol önlemleri araştırılmamıştır.

Rotavirüsler

Rotavirüsler bütün dünyada infantil diyarenin yaygın etkenleridir. Rotavirüsler birçok farklı memeliler ve kuşları enfekte eden gastroenterite sebep olan büyük bir virüs grubudur.

Rotavirüs viryonları oda ısısında ve deterjanların uygulanmasına, 3,5-10 arası uç pH'larda ve hatta tekrarlayan dondurma ve çözmeye karşı oldukça stabildir. Tripsin gibi proteolitik enzimler enfektiviteyi artırır. İnsan ve hayvan rotavirüsleri serotip, grup ve subgruplara ayrılır. Serotipler başlıca VP7 (glikoprotein, G) ve VP4 (proteaz-sensitif protein, P) dış kapsid proteinlerine göre ayırt edilir. Gruplar öncelikle VP6'nın antijenitesine dayanarak ve genomik segmentlerin elektroforetik mobilitesine göre tespit edilir. İnsan ve hayvan rotavirüslerin VP6 iç kapsid proteinine dayanarak 7 grubu (A'dan G'ye) tanınmıştır. İnsan hastalığına grup A rotavirüsü ve nadiren grup B ve C rotavirüsleri sebep olur.

Patogenez ve İmmünite

Rotavirüs, midede asidik ortamda yaşayabilir (Kutu 61-2). Viral replikasyon ince bağırsak villuslarını kaplayan kolumnar epiteliyal hücrelere adsorpsiyondan sonra olur. Enfeksiyondan yaklaşık 8 saat sonra, yeni sentez edilen proteinler ve RNA'yı içeren sitoplazmik inklüzyonlar görülür. Hastalık sırasında dışkının her gramında 10^{10} kadar çok viral partikül salınabilir. İnce bağırsakta yapılan çalışmalar, ya deneysel olarak enfekte edilmiş hayvanlar veya yeni doğandan alınan biyopsi örneklerinde mikrovillusların kısaldığını ve küntleştiğini ve lamina propria'ya mononükleer hücre infiltrasyonunu gösterir.

Kolera gibi, rotavirüs enfeksiyonu da suyun absorbsiyonunu önler, suyun net sekresyonu ve iyonların kaybına sebep olur ki ikisi birlikte sulu diyare ile sonuçlanır. Rotavirüsün **NSP4 proteini** enterositlere kalsiyum iyon akışını, nöronal aktivatörlerin salınımını ve su absorbsiyonunda nöronal değişimi **toksin-benzeri etki** göstererek uyarır. Sıvı ve elektrolitlerin kaybı ciddi dehidratasyona yol açar ve hatta tedavi elektrolit replasmanını içermiyorsa ölüme yol açabilir. İlginç olan, diyare aynı zamanda virüsün yayılımını ve bulaşmasını da kolaylaştırır.

Enfeksiyona karşı immünite bağırsak lümeninde antikorların, öncelikle immünglobulin (Ig) A'nın varlığını gerektirir. VP7 ve VP4'e karşı antikorlar virüsü nötralize eder. Aktif veya pasif olarak kazanılan antikor (kolostrum ve annelerin sütündeki antikorlar dâhil) hastalığın ciddiyetini azaltır, fakat sürekli reenfeksiyonu önleyemez. Antikor yokluğunda, az miktarlardaki virüsün inokülasyonu bile enfeksiyon ve diyareye sebep olur. Yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda enfeksiyon genellikle semptomatiktir, oysa erişkinlerde genellikle asemptomatiktir.

Kutu 61-2. Rotavirüsün Hastalık Mekanizmaları

Virüs **fekal-oral yolla** ve muhtemelen respiratuvar yolla yayılır.
İntestinal epitelyumda sitolitik ve toksin-benzeri etki
elektrolitlerin kaybına sebep olur ve suyun reabsorbsiyonunu önler.
Hastalık 24 aylıktan daha küçük yeni doğanlarda **önemli olabilir,** fakat erişkinlerde asemptomatiktir.
Fazla miktarlarda virüs diyarel faz sırasında salınır.

Epidemiyoloji

Rotavirüsler bütün dünyada her yerde bulunur, 3-5 yaşına kadar çocukların %95'i enfekte olur (Kutu 61-3). Rotavirüslerin kişiden kişiye fekal-oral yolla bulaştığı kabul edilir. Virüsün maksimal yayılması diyarenin başlamasından 2 ile 5 gün sonra olur fakat belirtiler yokluğunda da olabilir. Virüs eşyalarda (örneğin, mobilya ve oyuncaklar) ve ellerde iyi yaşar çünkü kuruluğa dayanır. Evcil hayvanların serolojik olarak ilişkili rotavirüsleri barındırdığı bilinmesine rağmen, insan enfeksiyonun yaygın kaynağı değildir. Salgınlar okul öncesi ve kreşlerde ve hospitalize yeni doğanlar arasında ortaya çıkar.

Rotavirüsler bütün dünyada **küçük çocuklarda ciddi diyarenin en yaygın sebeplerinden biridir**, 18 milyondan fazla yeni doğan ve çocuk hastalanır ve yılda dehidratasyona bağlı 1 milyona yakın ölüme yol açar. Kuzey Amerika'da, salgınlar sonbahar, kış ve baharda ortaya çıkar. Ciddi şekilde beslenmesi bozuk çocuklarda daha ciddi hastalık ortaya çıkar. Rotavirüs diyaresi gelişmekte olan ülkelerde yeni doğanlarda çok bulaşıcı, ciddi, hayatı tehdit eden bir hastalıktır ve bütün yıl boyunca görülür. Grup B rotavirüsün birçok salgınları kontamine su kaynaklarından dolayı milyonlarca insanın hastalandığı Çin'de görülmüştür.

Klinik Sendromlar (Klinik Olgu 61-1; Kutu 61-4)

Rotavirüs gastroenteritin majör sebebidir. Rotavirüs diyarel hastalığı için inkübasyon periyodunun 48 saat olduğu tahmin edilmektedir. Hospitalize hastalarda majör klinik bulgular **kusma,**

Kutu 61-3. Rotavirüsün Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Virüs kapsidi çevresel ve gastrointestinal şartlara dirençlidir.
Fazla miktarlarda virüs fekal materyalle salınır.
Asemptomatik enfeksiyon virüs salınımı ile sonuçlanabilir.

Bulaşma

Virüs fekal materyal ile özellikle kreş ortamlarında yayılır.
Respiratuvar bulaşma mümkün olabilir.

Kimler Risk Altında?

Rotavirüs grup A.
24 aylıktan küçük yeni doğanlar: potansiyel dehidratasyon ile seyreden infantil gastroenteriti için riskte.
Büyük çocuk ve erişkinler: hafif diyare için riskte.
Gelişmekte olan ülkelerdeki yetersiz beslenmiş kişiler: diyare, dehidratasyon ve ölüm için riskte.
Rotavirüs grup B (erişkin diyare rotavirüs "adult diarrhoea rotavirus, ADRV").
Çin'deki yeni doğanlar, büyük çocuklar ve erişkinler: ciddi gastroenterit için riskte.

Coğrafya/Mevsim

Virüs bütün dünyada bulunur.
Hastalık sonbahar, kış ve ilkbaharda daha yaygındır.

Kontrol Yolları

Canlı aşılar insan, sığır veya maymun reassorted rotavirüs ile yapılır

diyare, ateş ve **dehidratasyondur.** Diyarenin bu formunda dışkıda ne fekal lökosit ne de kan bulunur. Rotavirüs gastroenteriti kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve iyileşme genellikle tamdır ve sekelsizdir. Buna karşılık, enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde ve enfeksiyondan önce beslenmesi bozuk ve dehidrate olan yeni doğanlarda fatal olabilir.

Klinik Olgu 61–1. Erişkinlerde Rotavirüs Enfeksiyonu

Mikami, et al (J Med Virol, 73: 460-464, 2004) 3 günlük okul gezisini takiben 107 çocuktan 45'inde (11-12 yaşlarında) 5 günlük periyottan fazla süren akut gastroenterit salgını bildirmiştir. Salgın için kaynak olan kişi gezinin başlangıcında hasta idi. Rotavirüs akut gastroenterit vakası her gün 3 veya daha fazla diyare epizodu ve/veya iki veya daha fazla kusma epizodu olarak tanımlanmıştır. Diğer semptomlar ateş, bulantı, yorgunluk, abdominal ağrı ve baş ağrısını içermekteydi. Salgından sorumlu serotip G2 grup A rotavirüs, birçok kişinin dışkısından elde edilip elektroforezde genomik RNA migrasyon paterninin kıyaslanması, RT-PCR ve ELISA ile tanımlanmıştır. Rotavirüs infantil diyarenin en yaygın sebebi olmasına rağmen, bu virüs özellikle G2 suşu, aynı zamanda erişkinlerde de gastroenterite sebep olur. Bu makalede hücre kültüründe üretilmesi zor olan virüsün tespiti için kullanılan farklı laboratuvar metotları açıklanmıştır.

Kutu 61-4. Klinik Özet

Rotavirüs: 1 yaşındaki yenidoğanda 4 gündür sulu diyare, kusma ve ateş vardır. Dışkının ELISA analizi rotavirüsü doğrulamaktadır. Bebek çok dehidratedir.

Laboratuvar Tanısı

Rotavirüs enfeksiyonu olan hastalarda klinik bulgular diğer viral diyarelerdekine (örneğin, Norwalk virüs) benzer. Çoğu hastaların dışkılarında bol miktarda virüs bulunması nedeniyle viral antijenin direk tespiti tercih edilen metottur. Enzim immunoassay ve lateks aglütinasyon dışkıda rotavirüs tespiti için hızlı, kolay ve oldukça ucuz metotlardır. Örneklerde viral partiküller aynı zamanda elektron mikroskopi veya immunelektron mikroskopi ile de kolayca tespit edilebilir.

Rotavirüsün hücre kültürü zordur ve diyagnostik amaçlar için güvenli değildir. Serolojik çalışmalar öncelikle araştırma ve epidemiyolojik amaçlar için kullanılır. Çoğu kişi rotavirüs spesifik antikora sahip olduğundan dolayı, yeni enfeksiyon ve aktif hastaların tanısı için antikor titresinde dört kat artış gereklidir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Rotavirüsler hayatın çok erken döneminde kazanılır. Her yerde bulunma özelliği virüsün ve enfeksiyonun yayılmasını sınırlamayı zor kılar. Hastalığı olan hospitalize hastalar enfeksiyonun diğer duyarlı hastalara yayılmasını kısıtlamak için izole edilmelidir.

Rotavirüs enfeksiyonu için spesifik antiviral tedavi yoktur. Rotavirüs diyaresi ile ilişkili morbidite ve mortalite dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğinden kaynaklanır. Destekleyici tedavinin amacı sıvıları yerine koyarak kan volümü, elektrolit ve asit-baz dengesizliğini düzeltmektir.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, çocukları muhtemel fatal hastalıktan korumak için emniyetli rotavirüs aşısının geliştirilmesinin yüksek önceliği vardır. Rhesus maymun rotavirüs ve Nebraska calf (dana) diyare virüsü gibi hayvan rotavirüsleri, insan rotavirüsleri ile antijenik determinantları paylaşır ve insanlarda hastalığa sebep olmaz. Human-rhesus maymun reassortant aşı (Rotashield) 1999'da intusepsiyon insidansından dolayı geri çekilmesine rağmen, o zamandan beri emniyetli iki yeni rotavirüs aşısı geliştirilmiştir ve ABD'de FDA tarafından onaylanmıştır. RotaTeq beş farklı insan rotavirüsünden gelen VP4 veya VP7 içeren beş reassortant bovine (sığır) rotavirüsünden oluşur. Rotarix aşısı tek-suş atenü human rotavirüstür.

Koltivirüsler ve Orbivirüsler

Koltivirüsler ve orbivirüsler vertebralılar ve vertebrasızları enfekte eder. Koltivirüsler Kolorado kene ateşi (Colorado tick fever) ve ilişkili insan hastalığına sebep olur. Orbivirüsler koyunların mavi dil hastalığı, Afrikan at hastalığı ve geyiklerin epizootik hemorajik hastalığı dâhil başlıca hayvanlarda hastalığa sebep olur.

Kolorado kene ateşi, ateş, baş ağrısı ve ciddi miyalji ile karakterize bir akut hastalık olup ilk defa ondokuzuncu yüzyılda tarif edilmiştir ve şimdi ABD'de en yaygın kene-orijinli viral hastalıklardan biri olarak kabul edilir. Yıllık yüzlerce enfeksiyon görülmesine rağmen, tam sayı bilinmemektedir, çünkü Kolorado kene ateşi bildirilmesi gereken bir hastalık değildir.

Koltivirüsler ve orbivirüslerin yapı ve fizyolojisi aşağıdaki majör istisnalar hariç diğer reovirüslerinkine benzer:

1. Orbivirüslerin iç kapsidi ikozahedral olmasına rağmen, dış kapsidi ayırt edilebilir kapsomerik yapıya sahip değildir.
2. Virüs viremiye sebep olur, eritrosit prekürsörlerini enfekte eder ve immün cevaptan korunarak olgun kırmızı kan hücrelerinde kalır.
3. Orbivirüsün hayat siklüsü vertebralıları ve vertebrasızları (böcekler) içerir.

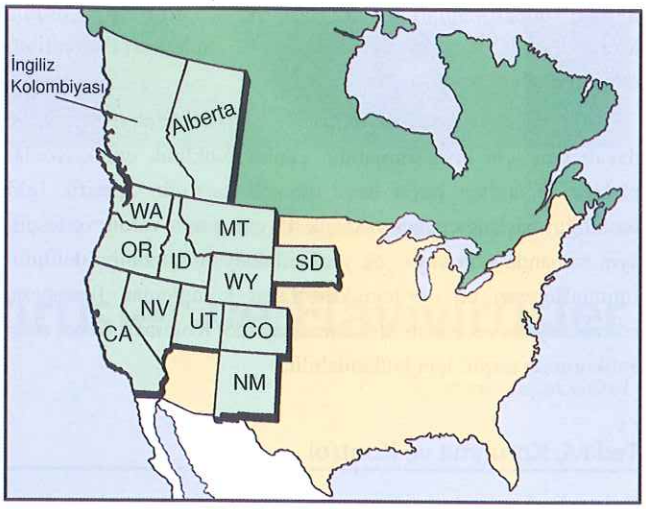
Kolorado kene ateşi virüslerinin 12 orbivirüslerin 10 tane çift-sarmallı RNA genomik segmenti vardır.

Patogenez

Kolorado kene ateşi virüsü eritroid prekürsör hücreleri ciddi hasar vermeden enfekte eder. Virüs, kırmızı kan hücrelerinde olgunlaşmalarından sonra bile hücrelerde kalır, bu faktör virüsü eliminasyondan korur. Viremi haftalar veya aylarca, hatta semptomatik iyileşmeden sonra bile devam edebilir. Bu faktörlerin her ikisi virüsün kene vektörüne bulaşmasını kolaylaştırır. Ciddi hemorajik hastalık vasküler endotelyal ve vasküler düz kas hücreleri ve perisitlerin enfeksiyonundan ve böylece kapiller yapının zayıflamasından kaynaklanabilir. Zayıflık sızma, hemoraji ve muhtemel hipotansiyon ve şoka yol açar. Nöronal enfeksiyon menenjit ve ensefalite yol açar.

Epidemiyoloji

Kolorado kene ateşi *Dermacentor andersoni*'nin dağıldığı yerler olan ABD'nin Batı Kuzeydoğusu ve Batı Kanada'da görülür (4000-10.000 feet yükseklik) (Şekil 61-5). Keneler, viremik konakta beslenme ile virüsü alır ve sonra yeni konakta beslendiği sırada tükürüğü ile virüsü bulaştırır. Bu virüsün doğal konakları sincaplar, çizgili sincaplar, tavşanlar ve geyikler dahil birçok memelilerden oluşur. İnsan hastalığı kenenin doğal ortamlarına



Şekil 61–5. Kolorado kene ateşinin coğrafik dağılımı.

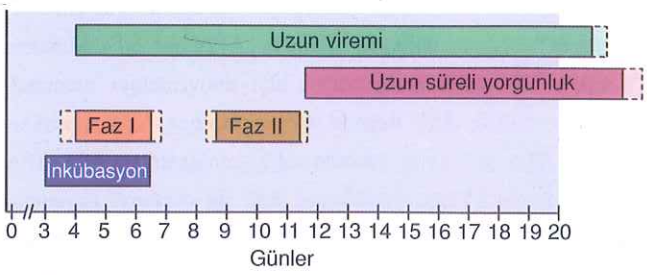
insanların daha çok girdiği mevsimler olan bahar, yaz ve sonbaharda gözlenir.

Klinik Sendromlar

Kolorado kene ateşi virüsü genellikle hafif veya subklinik enfeksiyona sebep olur. Akut hastalığın belirtileri deng ("dengue") ateşine benzer. Semptomatik enfeksiyon 3-6 günlük inkübasyon periyodundan sonra aniden ateş başlaması, titreme, baş ağrısı, fotofobi, miyalji, artralji ve letarji ile başlar (Şekil 61-1). Enfeksiyonun karakteristiği bifazik ateş, konjunktivit ve muhtemelen lenfadenopati, hepatosplenomegali ve makülopapüler veya peteşiyal döküntüyü içerir. Hem nötrofiller hem de lenfositleri içeren lökopeni hastalığın önemli bir özelliğidir. Çocuklarda ara sıra daha ciddi hemorajik hastalık olabilir. Kolorado kene ateşi, döküntü ile karakterize kene-orijinli riketsiyal enfeksiyon Kayalık Dağlar lekeli ateşinden (Rocky Mountain spotted fever) ayırt edilmelidir, çünkü son hastalık antibiyotik tedavisi gerektirebilir.

Laboratuvar Tanısı

Kolorado kene ateşinin tanısı viral antijenlerin direk tespiti, virüs izolasyonu veya serolojik testlerle konulur. En iyi, en hızlı metot immunfloresan kullanımı ile kan yaymasında eritrositlerin yüzeylerinde viral antijenin tespitidir. Laboratuvar testleri Halk



Şekil 61–6. Kolorado kene ateşinin zaman içinde seyri.

Sağlığı departmanları veya Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezlerinde (Centers for Disease Control and Prevention) mevcut olabilir.

Akut ve konvelasan örneklerdeki antikor titreleri serolojiye dayalı tanı için kıyaslanmalıdır, çünkü subklinik enfeksiyonlar olabilir ve antikor hayat boyu dirençli kalabilir. Spesifik IgM hastalığın başlangıcından yaklaşık 45 gün sonra vardır ve tespiti aynı zamanda akut veya çok yeni enfeksiyonun tahmini delilidir. İmmunfloresan en iyi tekniktir, fakat kompleman fiksasyon, nötralizasyon ve enzim immunoassay de Kolorado kene ateşi antikorunun tespiti için kullanılabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Kolorado kene ateşi için spesifik tedavi yoktur. Hastalığın genellikle kendi kendini sınırlaması destekleyici bakımın yeterli olmasını sağlar. Vireminin uzun süreli olması nedeniyle enfekte hastaların iyileşmeden hemen sonra kan bağışlamaması gerekir. Korunma (1) kenenin çok bulunduğu bölgelerden kaçınma, (2) koruyucu giysi ve keneye karşı ilaçların kullanılması ve (3) ısırmadan önce kenelerin ortadan kaldırılmasından oluşur. Bakterinin bulaşması için uzun süre beslenme gerektiren kene-orijinli riketsiyal hastalığın aksine, kenenin tükürüğündeki koltivirüs kana hızla girebilir. Formalinli Kolorado kene ateşi aşısı geliştirilmiştir, fakat hastalığın hafif olmasından dolayı genel topluma dağıtımı güvenilir değildir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Ocak'ta acil departmanında 2 gün süren persistan sulu diyare ve kusmaya eşlik eden düşük ateş ve hafif öksürüğü olan 6 aylık bebek görülmüştür. Yeni doğan dehidrate görünmekte ve hospitalizasyon gerektirmiştir. Hasta bir kreş merkezine gitmektedir.

1. Rotavirüse ilaveten, yeni doğanın bu hastalığında ayırt edici tanıda başka hangi viral ajanlar dikkate alınmalıdır?
2. Hasta, genç veya erişkin olsaydı hangi ajanların düşünülmesi gerekirdi?
3. Rotavirüsün tanısı nasıl doğrulanmalıdır?
4. Virüs nasıl bulaştı? Hasta ne kadar süre bulaşıcı idi?
5. Ciddi hastalık için kim risk altında idi?

Kaynakça

Bellamy AR, Both GW: Molecular biology of rotaviruses. Adv Virol 38:1-44, 1990.

Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis. N Engl J Med 325:252-264, 1991.

Christensen ML: Human viral gastroenteritis. Clin Microbiol Rev 2:51-89, 1989.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Feigin RD, et al: Textbook of Pediatric Infectious Disease, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Gershon AA, et al: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. St Louis, Mosby, 2004.

Glass RI: New hope for defeating rotavirus. Sci Am 294(4):47-55, 2006.

Joklik WK: The Reoviridae. New York, Plenum, 1983.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Nibert ML, et al: Mechanisms of viral pathogenesis: Distinct forms of reovirus and their roles during replication in cells and host. J Clin Invest 88:727-734, 1991.

Ramig RF: Rotaviruses. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 185. Berlin, New York, Springer-Verlag, 1994.

Ramig RF: Systemic rotavirus infection. Expert Rev Anti Infect Ther 5:591-612, online: Available at www.Medscape.com/viewarticle/562669.

Roy P: Reoviruses: Entry, Assembly and Morphogenesis: In Curr Top Microbiol Immunol, vol 309. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2006.

Sharpe AH, Fields BN: Pathogenesis of viral infections: Basic concepts derived from the reovirus model. N Engl J Med 312:486-497, 1985.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Tyler KL, Oldstone MBA: Reoviruses. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 233 Berlin, New York, Springer-Verlag, 1998.

Web Siteleri

CDC information on rotaviruses (online): Available at http://www.cdc.gov/rotavirus/

Nguyen DD, Awad SH, King BR: Pediatrics, Rotavirus (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/emerg/topic401.htm

Rasouli G, King JW: Reoviruses (2005, online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic2007.htm

62

Togavirüsler ve Flavivirüsler

Çeviren: Yeşim Gürol

Togaviridae ve *Flaviviridae* ailelerinin üyeleri zarflı, pozitif, tek zincirli ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. (Kutu 62-1) *Alphavirus* ve *Flaviviruslar* epidemiyolojilerinde olduğu gibi yol açtıkları hastalıklardaki benzerlikler nedeniyle birlikte ele alınacaktır. Çoğu artropodlarla yayılır ve dolayısıyla **arbovirüs (artropodla bulaşan virüsler)** olarak adlandırılırlar. Büyüklük, morfoloji, genetik yapıları ve replikasyon ile birbirinden ayrılırlar.

Togavirüsler büyük bir takım olarak şu şekilde sınıflandırılır (Tablo 60-1): *Alphavirus, Rubivirus* ve *Arterivirus*. İnsanlarda hastalık yapan *arterivirus* bilinmemektedir, bu yüzden bu aile daha ayrıntılı anlatılmayacaktır. **Rubella** virus Rubivirus grubunun tek üyesidir; ayrı olarak ele alınacaktır çünkü yaptığı hastalığın seyri **(Alman kızamığı)** ve yayılımı alfavirüslerinkinden farklıdır. *Flaviviridae flavivirüsler, pestivirüsler* ve *hepacivirüsleri* (hepatit C ve G) içermektedir. Hepatit C ve G 65. bölümde anlatılmıştır.

Alfavirüs ve Flavivirüsler

Alfavirüsler ve flavivirüsler arbovirüsler olarak sınıflandırılırlar çünkü genelde artropod vektörlerle yayılırlar. Bu virüsler omurgalılar (örneğin memeliler, kuşlar, amfibya, sürüngenler) ve omurgasızları (örneğin sivrisinekler, keneler) içeren **geniş bir konak dağılımına** sahiptir. Hayvanlarla veya hayvan rezervuarıyla yayılan hastalıklar **zoonozis** olarak adlandırılır. Patojenik alfavirüsler ve flavivirüslerin örnekleri Tablo 62-2'de listelenmiştir.

Alfavirüslerin Yapısı ve Replikasyonu

Alfavirüsler **ikozahedral kapsid** ve pozitif-polariteli, mRNA sentezleyen tek zincirli RNA genoma sahiptir. Pikornavirüslerden (45-75 nm çaplı) daha büyüktürler ve bir **zarfla** (Latincede toga, "palto") çevrilidir. Togavirus genomu **erken** ve **geç proteinleri** kodlarlar.

Alfavirüsler tek bir çıkıntı ile ilgili iki veya üç glikoproteine sahiptir. Glikoproteinlerin COOH uçları kapside sıkıca tutunur, zarfı sıkıca sarmalar ve kapsidin şeklini almasını sağlar (Şekil 62-1). Tüm alfavirüslerin kapsid proteinleri yapı bakımından benzerdir ve antijenik olarak çapraz reaksiyon verirler. Zarf glikoproteinleri değişik virüsleri ayırt eden antijenik belirteçleri ve bir grup veya kompleks virüslerin paylaştığı ortak belirteçleri de içerir.

Alfavirüsler değişik türlerden çok değişik hücre tiplerinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanırlar (Şekil 62-2). Bu virüslerin konak dağılımı insan, maymun, at, kuş, sürüngen ve amfibyalar gibi omurgalıları ve sivrisinek ve kene gibi omurgasızları içermektedir. Fakat virüslerin her biri kendi başına değişik doku tropizmine bağlı olarak değişik hastalıkların görülmesine yol açar.

Virüs hücreye reseptör ilişkili endositoz ile girer. (Şekil 62-2'ye bakınız) Viral zarf vezikülün asidifikasyonu ile sitoplazmanın kapsid ve genomunu vermek üzere endozomun membranı ile birleşir.

Sitoplazmaya salınır salınmaz alfavirüs genomları mRNA gibi ribozomlara bağlanır. Alfavirüs genomu erken ve geç fazlarda oluşur. Alfavirüs RNA'nın ilk üçte ikisi dört adet yapısal olmayan erken proteine (NSPS 1-4) kesilen bir poliproteine dönüşür. Proteaz poliproteinin bir bölümü olup kesim yerinden öndedir. Bu proteinlerin her biri RNA bağımlı RNA polimerazın bir parçasıdır. Genomun replikasyonu için kalıp olarak uzun, 42S, negatif polariteli RNA sentezlenir ve bundan 42S pozitif polariteli mRNA'lar sentezlenir. Ek olarak, genomun üçte birini karşılayan örnekten bir 26S geç mRNA sentezlenir. 26S RNA kapsid (C) ve zarf (E1-E3) proteinlerini kodlar. Replikasyon siklüsünün geç fazında viral mRNA enfekte hücrenin mRNA'sının

Kutu 62-1. Togavirüs ve Flavivirüslerin Özellikleri

Virüsler zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli RNA'ya sahiptir.
Togavirüs replikasyonu erken (yapısal olmayan) ve geç (yapısal) protein sentezini içerir.
Togavirüsler sitoplazmada replike olur ve plazma membranında tomurcuklanır.
Flavivirüsler sitoplazmada replike olur ve internal membranlarda tomurcuklanır.

Tablo 62-1. Togavirüsler ve Flavivirüsler

Virüs Grubu	İnsanda Patojen Olanlar
Togavirüsler	
Alfavirüs	Arbovirüsler
Rubivirüs	Rubella virus
Arterivirüs	Hiçbiri
Flavivirüsler	Arbovirüsler
Hepasivirüsler	Hepatitis C virüs
Pestivirüs	Hiçbiri

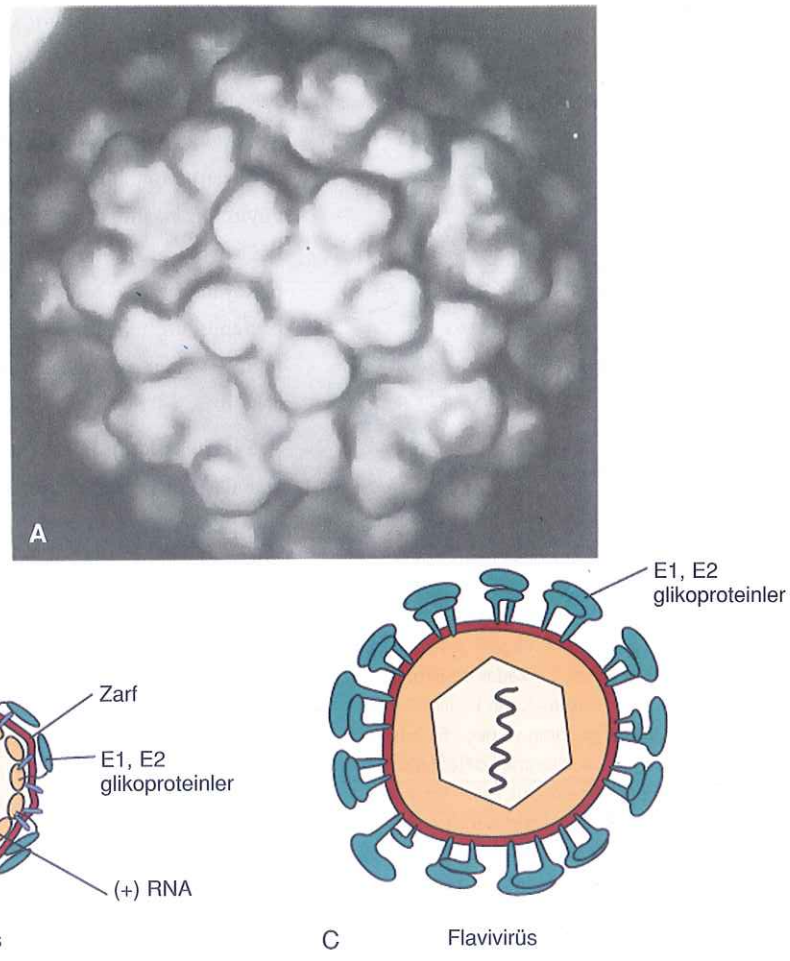
%90'ını karşılar. Geç mRNA'ların yoğunluğu virüsün paketlenmesi için gerekli yapısal proteinlerin çok sayıda sentezlenmesini sağlar.

Yapısal proteinler 26S mRNA'dan üreyen geç poliproteinin proteazla kesilmesiyle oluşur. Önce C proteini sentezlenir ve poliproteinden kesilir (Şekil 62-2 ye bakınız). Daha sonra endoplazmik retikulum ile yeni oluşan polipeptid arasında sinyal sekans oluşur. Sonra, E1, E2 ve E3 glikoprotein dikenlerini oluşturmak için zarf glikoproteinleri sentezlenir, glikozillenir ve poliproteinin geri kalan bölümünden kesilir. E3 alfavirüslerin glikoprotein çıkıntılarının çoğundan salınır. Glikoproteinler endoplazmik retikulum ve Golgi apparatusunda normal hücresel mekanizma ile işlem görürler ve uzun yağ zincirli asitlerle

Tablo 62-2. Arbovirüsler

Hastalık	Vektör	Konak	Yayılım	Hastalık
Alphavirüsler				
Sindbis*	Aedes ve diğer sivrisinekler	Kuşlar	Afrika, Avusturalya, Hindistan	Subklinik
Semliki Forest*	Aedes ve diğer sivrisinekler	Kuşlar	Batı ve Doğu Afrika	Subklinik
Venezuele beygir ensefaliti	Aedes, Culex	Kemiriciler, atlar	Kuzey, Güney ve Orta Amerika	Hafif sistemik; ciddi ensefalit
Doğu beygir ensefaliti	Aedes, Culiseta	Kuşlar	Kuzey ve Güney Amerika, Karayipler	Hafif sistemik; ensefalit
Batı beygir ensefaliti	*Culex*, Culiseta	Kuşlar	Kuzey ve Güney Amerika	Hafif sistemik; ensefalit
Chikungunya	*Aedes*	İnsanlar, maymunlar	Afrika, Asya	Ateş, atralji, artrit
Flavivirüsler				
Dengue*	*Aedes*	İnsanlar, maymunlar	Dünya çapında, özellikle tropikalde	Hafif sistemik; break-bone ateşi, dengue hemorajik ateş, dengue şok sendromu
Sarı ateş*	*Aedes*	İnsanlar, maymunlar	Afrika, Güney Amerika	Hepatit, hemorajik ateş
Japon ensefaliti	*Culex*	Domuzlar, kuşlar	Asya	Ensefalit
Batı Nil ensefaliti	*Culex*	Kuşlar	Afrika, Avrupa, Orta Asya, Kuzey Amerika	Ateş, ensefalit, hepatit
St. Louis ensefaliti	*Culex*	Kuşlar	Kuzey Amerika	Ensefalit
Rus ilkbahar-yaz ensefaliti	Ixodes ve Dermacentor keneler	Kuşlar	Rusya	Ensefalit
Powassan ensefaliti	Iqodes keneler	Küçük memeliler	Kuzey Amerika	Ensefalit

** Prototip virüsler*



Şekil 62–1. Alfavirüs morfolojisi **A,** Kriyoelektron mikroskobundaki alfavirüs viryon morfolojisi ve zarf ile sıkıca çevrili olduğunu ve ikozahedral yapı ve kapsidin simetrisini sağladığını gösteren resimler. **B,** Alfatogavirüsün yandan kesiti. **C,** Flavivirüsün yandan kesiti. Zarf proteini bir ikozahedral nükleokapsidini içeren membran zarfını çevreler.

asetillenir ve açillenirler (Şekil 62-2 ye bakınız). Alfavirüs glikoproteinleri etkin olarak plazma membranına transfer edilirler.

C proteinleri sentezlendikten sonra genomik RNA ile ilişki içindedir ve ikozahedral kapsidi oluştururlar. Bu basamak tamamlanır tamamlanmaz viral glikoproteinleri sentezleyen membranların bölümleriyle ilişkilenirler. Alfavirüs kapsidi zarfı kendisi üzerine sıkıca çeken glikoprotein çıkıntılarının C-ucuna bağlanma alanlarına sahiptir (62-1 ve 62-2 şekillerine bakınız). Alfavirüsler plazma membranından tomurcuklanarak serbest kalırlar.

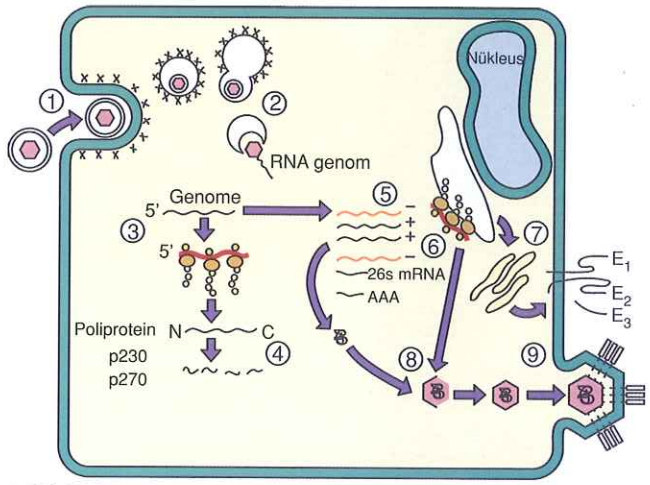
İlginç olarak, batı at ensefalit virüsü (BAE) iki alfavirüs olan, doğu at ensefalit virüsü (DAE) ile Sindbis virüsün birleşmesiyle oluşmuştur. BAE genomunun başlangıcı aynı glikoproteinler ve virülans genleri ile DAE'ye, sonlanması ise Sindbis'e benzer.

Flavivirüslerin Yapısı ve Replikasyonu

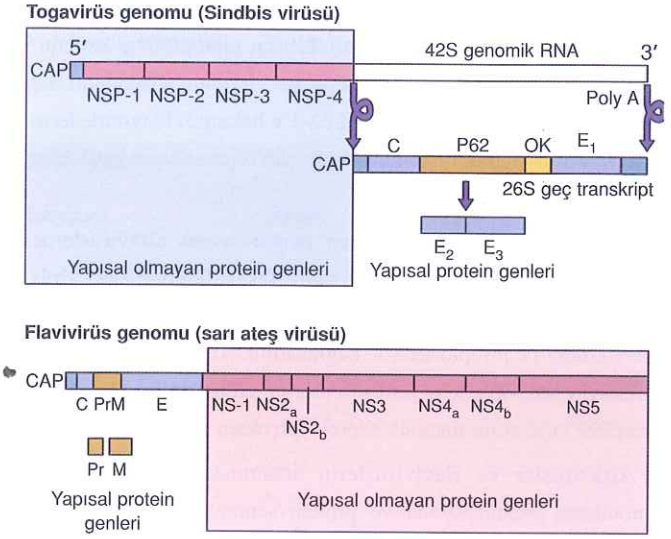
Flavivirüsler de pozitif sarmallı bir RNA genomuna, bir ikozahedral kapsid ve bir zarfa sahiptirler fakat bir alfavirüsden daha küçüktür (40-65 nm çapında). E viral glikoproteini katlanır, diğer bir E glikoproteini ile eşleşir ve viryonun yüzeyinde dış protein tabakasını oluşturur (Şekil 62-1'e bakınız). Flavivirüslerin çoğu serolojik olarak ilişkilidir ve virüsün birine oluşan antikorlar diğerini de nötralize edebilir.

Flavivirüslerin bağlanması ve penetrasyonu alfavirüslerde tanımlandığı gibi aynı şekilde olur, fakat flavivirüsler virüs antikorla kaplı olsa da makrofajlar, monositler ve diğer hücrelerdeki Fc reseptörlere de bağlanabilir. Antikor bu virüslerin enfektivitesini virüs için yeni reseptörler sağlayarak ve bu hedef hücrelere viral alımı öncülük ederek gerçekten kuvvetlendirir.

Alfavirüsler ve flavivirüslerin arasındaki majör farklılık genomların organizasyonu ve protein sentez mekanizmalarıdır. Flavivirüslerin genomunun geri kalanı alfavirüslerden daha çok pikornavirüslerdekine benzer bir şekilde tek bir poliproteine sentezlenir. (Şekil 62-3) Sonuç olarak farklı viral proteinlerin sentezlenmesinde zamansal bir ayrım yoktur. Sarıhumma genomundan üreyen poliprotein, proteaz ve RNA bağımlı RNA



Şekil 62–2. Togavirüs replikasyonu. Semliki Forest virüsü. *1.* Semliki Forest virüsü hücre reseptörlerine bağlanır ve çevrili vezikül ile içeri girer. *2.* Endozomun asidifikasyonu ile virüs zarfı endozomal membran ile birleşir ve sitoplazmaya nükleokapsidi bırakır. *3.* Ribozomlar pozitif polariteli RNA genomuna bağlanır ve p230 ya da p270 (tam uzunlukta) erken proteinleri yapılır. *4.* Poliproteinler, genomu negatif polariteli kalıp RNA'ya dönüştüren polimerazı da içeren 1'den 4'e kadar (NSP1den NSP4'e) olan yapısal olmayan proteinleri oluşturmak için kesilir. *5.* Kalıp, tam uzunlukta 42S pozitif polariteli mRNA genomu ve geç 26S mRNA'yı oluşturmak için kullanılır. *6.* C (kapsid), proteaz kesme bölgesine ve endoplazmik retikulum ile ilgili sinyal peptidine maruz kalır. *7.* Sonra E glikoproteinleri sentezlenir, glikozillenir, Golgi apparatusunda süreç devam eder ve plazma membranına transfer edilir. *8.* Kapsid proteinleri 42S genom RNA'sında bir araya gelir ve E1, E2 ve E3 çıkıntı proteinleri içeren sitoplazma ve plazma membranlarının bölgeleriyle birleşir. *9.* Plazma membranından tomurcuklanma ile virüs serbest kalır.



Şekil 62–3. Togavirüs (alfavirüs) ve flavivirüs genomlarının karşılaştırılması. *Alfavirüs*: Enzimatik aktiviteler başlangıç genomunun 5' ucunda sentezlenir ve erken hızlı translasyonu başlatır. Yapısal proteinler daha sonra genomik kalıptan oluşan daha küçük mRNA'dan oluşurlar. *Flavivirüs*: Flavivirüslerin yapısal proteinlerinin genleri genom mRNA 5' ucunda bulunur ve genomun tümünü yansıtan tek bir poliprotein yapılır. Poli A, poliadenilat.

polimeraz, kapsid ve ayrıca zarf yapısal proteinleri olan dört adet yapısal olmayan protein içerir.

Alfavirüs genomundan farklı olarak yapısal genler flavivirüs genomunun 5'-ucunda bulunur. Sonuç olarak, yapısal (katalitik olmayan) proteinleri içeren poliproteinin parçaları öncelikle ve büyük bir etkinliğe sahip olarak sentezlenir. Bu düzenleme daha fazla yapısal proteinin sentezlenmesini sağlar, fakat yapısal olmayan protein sentezinin etkinliğini ve viral replikasyonun başlangıcını azaltmaktadır. Flavivirüslerin bu özelliği replikasyonun saptanmasından önceki duraklama dönemine yol açabilir.

Flavivirüslerin diğer bir ayrıcalığı zarflarının hücre düzeyinin dışında hücre içi veziküllerinden tomurcuklanarak oluşmasıdır. Virüs daha sonra ekzositozla veya hücre lizis mekanizmalarıyla salınır. Bu yol daha az etkindir ve virüs hücre ilişkili olarak kalabilir.

Patogenez ve İmmünite

Arbovirüsler sivrisinek gibi bir artropodun ısırmasıyla bulaştığından omurgalı konak ve omurgasız vektördeki enfeksiyonun gidişatı bilgisi hastalığı anlamak için önemlidir. Bu virüsler omurgalı ve omurgasız konaklardaki litik veya süregen enfeksiyonlara yol açarlar (Kutu 62-2). Omurgasızlardaki enfeksiyonlar genellikle sürekli virüs üretimiyle devam eder.

Enfekte hücrenin ölümü virüsün indüklediği saldırıların birleşiminden olur. Genomun replikasyonu ve transkripsiyonu sonucu büyük miktarda oluşan viral RNA hücresel mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını önler. Hedef hücre membranında artmış permeabilite ve iyon konsantrasyonundaki değişiklikler enzim aktivitelerini değiştirebilir ve translasyon ağırlığı viral mRNA lehine gelişir. Protein sentez mekanizmasında hücresel mRNA'nın yer değiştirmesi hücrenin bakımını ve yapılanmasını önler ve bu durum enfekte hücrenin ölümünün majör sebebidir. Batı at ensefalit virüsü (BAE) gibi bazı alfavirüsler deoksiribonükleotidleri parçalayan nükleotid trifosfatazı yaparak DNA üretimi için gerekli substrat havuzunu azaltırlar.

Dişi sivrisinekler alfavirüsleri ve flavivirüsleri viremik omurgalı konaktan kan emerek alırlar. *Virüsün sivrisinekle yayılması için omurgalı konakta yeterli viremi oluşmalıdır.* Virüs süregen bir enfeksiyona neden olur ve sivrisineğin hücrelerinde yüksek titrelerde replike olurlar. Tükürük bezleri virüsü daha sonra tükürüğe salarlar. Tüm artropod türleri bu tür enfeksiyonu desteklemezler. Örneğin BAE'nin normal vektörü Culex tarsalis sivrisineğidir, fakat bazı virüs suşları sivrisineğin bağırsağında sınırlı kalır, tükürük bezlerini enfekte edemezler ve böylece insanlara geçemezler.

Kutu 62-2. Togavirüs ve Flavivirüslerin Hastalık Mekanizmaları

Rubella hariç virüsler sitolitiktir.
Virüsler sistemik enfeksiyon ve viremiye neden olurlar.
Virüsler iyi bir interferon indükleyicidirler, bu nedenle grip benzeri semptomlara neden olurlar.
Rubella ve hepatit C virüsü hariç virüsler arbovirüstür.
Flavivirüsler monosit-makrofaj hücre dizilerini enfekte edebilirler. Nötralizan olmayan antikorlar Fc reseptörleri aracılığı ile flavivirüs enfeksiyonunu şiddetlendirebilirler.

	Grip Benzeri Sendrom	Ensefalit	Hepatit	Hemoraji	Şok
Dengue	+		+	+	+
Sarı ateş	+		+	+	+
St. Louis ensefaliti	+	+			
Batı Nile ensefaliti	+	+			
Venezuela ensefaliti	+	+			
Batı beygir ensefaliti	+	+			
Doğu beygir ensefaliti	+	+			
Japon ensefaliti	+	+			

Konağın ısırılmasıyla dişi sivrisinek virüs içeren tükürüğü kurbanın kanına akıtır. Virüs daha sonra konağın plazmasında serbestçe dolaşır ve kapiller, monositler ve makrofajlar gibi duyarlı hedef hücrelerle temasa geçer.

Alfavirüs ve flavivirüs hastalığının doğası öncelikle (1) her bir virüs tipinin spesifik doku tropizmi (2) virüsü enfekte etme konsantrasyonu (3) enfeksiyona bireysel yanıtlar ile belirlenir. **Bu virüsler hafif sistemik hastalık, ensefalit, artrojenik hastalık veya hemorajik hastalık yapabilirler.**

Başlangıç viremisi enfeksiyonun 3 ile 7 günü içinde ateş, döküntü, baş ağrıları, sırt ağrıları ve diğer grip benzeri semptomlar gibi sistemik semptomlara neden olur. Bu semptomların bazıları viremiye ve konak hücrelerin enfeksiyonuna yanıt olarak oluşan interferonun etkisine bağlanabilir. Viremi hafif sistemik bir hastalık olarak değerlendirilir ve viral enfeksiyonların çoğu bu noktadan daha ileri gitmemektedir. İkincil viremi virüsün doku tropizmine bağlı olarak beyin, karaciğer, deri ve damarlar gibi hedef hücreleri enfekte etmek için yeterli virüs oluşturabilir (Şekil 62-4). Virüs koroid pleksus veya beynin küçük damarlarında sıralı olan endotelyal hücreleri enfekte ederek beyne giriş yapar.

Flavivirüslerin primer hedef hücreleri monosit-makrofaj dizisidir. Bu hücreler vücut içerisinde bulunduğundan ve farklı karakteristik özellikler gösterdiklerinden antikor için Fc reseptörleri bulundurur ve savaşmak için sitokin salarlar. Nötralizan olmayan antikorlar, virüsün Fc reseptörlerine bağlanmasını ve hücre içine alınmasını destekleyerek enfeksiyonu 200-1000 kat arttırırlar.

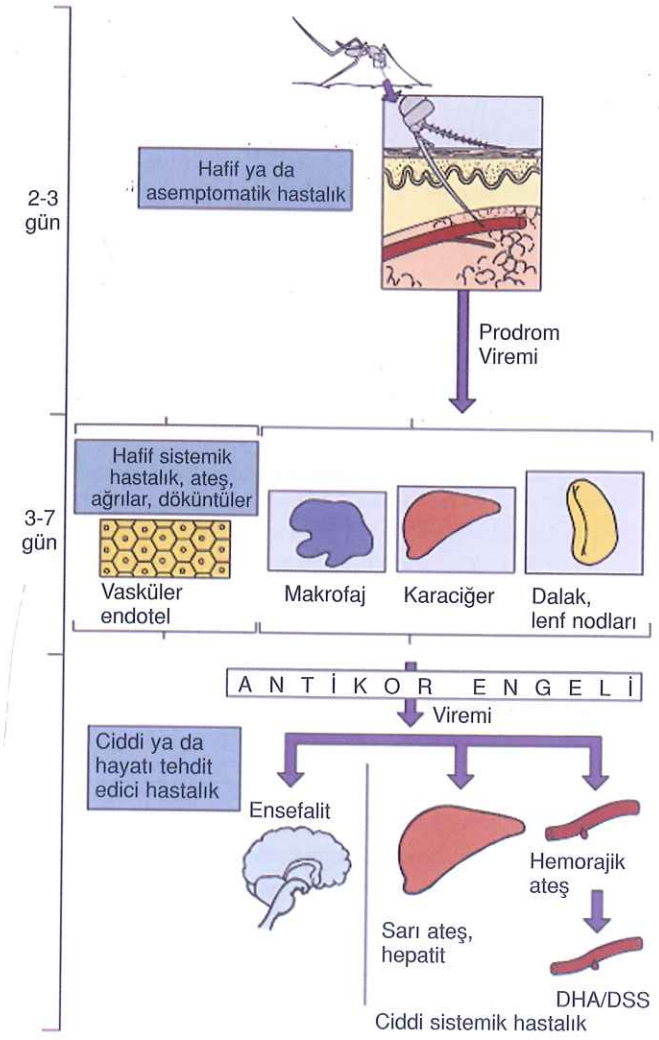
İmmün Yanıt

Hümoral ve hücresel immünitenin her ikisi de uyarılır ve bu alfavirüs ve flavivirüslerin primer enfeksiyonun kontrolü ve sonraki enfeksiyonlardan korunmada önemlidir.

Alfavirüs ve flavivirüslerin replikasyonu interferon alfa ve interferon betanın iyi bir tetikleyicisi olan çift zincirli RNA'yı üretir. İnterferon kan akımına salınır ve virüsün replikasyonunu sınırlar; immün yanıtı da uyarır, fakat bunu yaparken hafif sistemik hastalığın karakteristik grip benzeri semptomlarına neden olur.

Enfeksiyonda 6 gün içinde immünglobulin (Ig) M oluşur ve bunu IgG oluşumu izler. Antikor virüsün viremik yayılımını ve diğer dokuların sonraki enfeksiyonunu bloke eder. Ailedeki tüm virüslerde oluşan tipe özgü antijenlerin tanınmasıyla bir flavivirüse karşı immünite diğer flavivirüslerle oluşan enfeksiyona karşı bir koruma da sağlayabilir. Hücre ilişkili immünite primer enfeksiyonun kontrolünde de önemlidir.

Bu virüslere karşı immünite iki kenarı keskin bir kılıç gibidir. Nötralizan olmayan antikor flavivirüslerin makrofajlara ve Fc reseptörlerini eksprese eden diğer hücrelere alınmasını arttırır. Böyle bir antikor, nötralizan epitopun eksprese edilmediği veya farklı olduğu bir virüs suşuna karşı üretilebilir. Hücresel ilişkili immün yanıt sonucu oluşan inflamasyon dokulara zarar verebilir ve ensefalit patogenezine katkıda bulunabilir. Gecikmiş tipte hipersensitivite gibi aşırı duyarlık reaksiyonları, viryonlar ile viral antijenler arasında oluşan immün kompleksler ve kompleman aktivasyonu da görülebilir. Damarların zayıflaması ve hemorajik



Şekil 62–4. Alfavirüs ve flavivirüslerin hastalık sendromları. Primer viremi hafif sistemik hastalık ile ilgili olabilir. Çoğu enfeksiyon bununla sınırlıdır. Sekonder viremi sırasında immün korunmadan kaçmak ve kritik hedef dokulara ulaşmak için yeterli virüs oluşursa ciddi sistemik hastalık veya ensefalit görülebilir. Deng virüsünün diğer bir suşla birleşmesi ciddi deng hemorajik ateş (DHA) ile sonuçlanabilir; damarlardan sıvı kaybı ile deng şok sendromuna (DSS) yol açabilir.

semptomlara yol açan yırtılmalara neden olabilir. Deng virüsünün ilgili suşuna karşı oluşan enfeksiyonu önlemeyen immün yanıtlar immunopatogeneze öncülük yapabilir ve deng hemorajik ateş veya deng şok sendromuna yol açar.

Epidemiyoloji

Alfavirüsler ve çoğu flavivirüsler prototipik arbovirüslerdir (Kutu 62-3). Arbovirüs olmak için virüsün (1) omurgalı ve omurgasızların her ikisini enfekte edebilmesi (2) omurgasız vektörün virüsü alabilmesi için yeterli bir zamanda omurgalı bir konakta yeterli bir viremiyi başlatması ve (3) omurgasızın tükürük bezinde diğer konak hayvanlarda enfeksiyon için virüsü

Kutu 62-3. Togavirüs ve Flavivirüs Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Zarflı virüs yaş ortamda kalmalıdır, kuru, sabunlu ve deterjanlı ortamda inaktive olabilir.
Virüs memelileri, kuşları, sürüngenleri ve sinekleri enfekte edebilir.
Asemptomatik veya nonspesifik (grip benzeri ateş veya döküntüler), ensefalit, hemorajik ateş veya artrit.

Bulaşma

Her virüs için spesifik artropodlar (zoonozis: arbovirüs)

Kimler Risk Altındadır?

Artropodun ekolojik bölgesine giren kişiler: arbovirüsler

Coğrafya/Mevsim

Arbovirüsün her birinin endemik bölgeleri sivrisinek veya diğer vektörlerin yerleşimiyle belirlenmektedir.
Dengue ve sarıhummayı taşıyan Aedes sivrisineği şehirlerde ve su havuzlarında bulunur.
St. Louis ve Batı Nil ensefaliti virüslerini taşıyan Culex sivrisineği ormanlık ve kentsel alanlarda bulunur.
Hastalık genelde yazın görülmektedir.

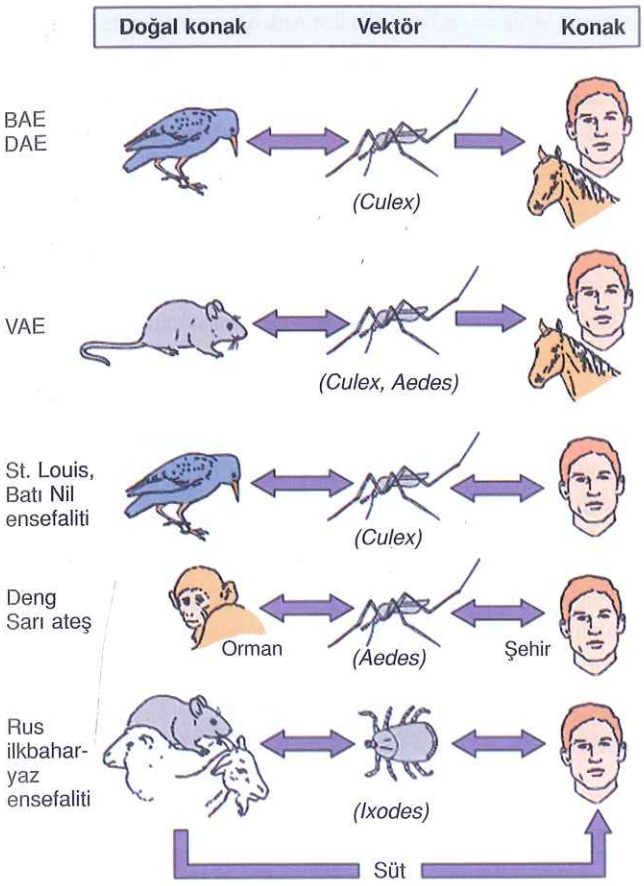
Kontrol Yolları

Sivrisinek üreme bölgeleri ve sivrisinekleri bertaraf etmek gerekir.
Canlı atenü aşılar sarıhumma ve Japon ensefalit virüs için bulunmaktadır.

sağlayacak belirgin devamlı bir enfeksiyonu başlatabilmesi gereklidir. **İnsanlar sıklıkla "kör uç" konaklardır,** vektöre virüsü geri yayamazlar çünkü sürekli bir viremi sağlayamazlar. Eğer virüs kanda değil ise sivrisinek bunu elde edemez. Artropod vektörle yayılmışsa ve diğer artropodların reenfeksiyonunu sağlayan duyarlı bir konakta (rezervuar) çoğalıyorsa enfeksiyonun tam bir döngüsü gerçekleşir. (Şekil 62-5) Vektörler, doğal konaklar, temsilci alfavirüsler ve flavivirüslerin coğrafi dağılımı Tablo 62-2 de listelenmiştir.

Bu virüsler genellikle spesifik bir artropod vektör, omurgalı konak ve onların ekolojik konumu ile sınırlıdır. Genel vektör sivrisinek olmakla birlikte keneler ve tatarcıklar da bazı arbovirüsleri yayarlar. Sivrisineklerin bulunduğu tropikal bölgelerde bile bu virüsler belli bir sivrisinek ailesinde sınırlı kalmaktadır. Artropodların hepsi her bir virüs için iyi bir vektör olamaz. Örneğin *Culex quinquefasciatus* BAE virüs (alfavirüs) tarafından oluşan enfeksiyona dirençlidir fakat St. Louis ensefalit virüs (flavivirüs) için mükemmel bir vektördür.

Kuşlar ve küçük memeliler alfavirüsler ve flavivirüsler için olağan rezervuar konaklardır, fakat sürüngenler ve amfibyanlar da konak olabilirler. Bu türler içinde, virüsün enfeksiyon siklüsünü sürdüren geniş bir hayvan popülasyonu gelişebilir. Örneğin, Batı Nil ensefalit virüsü (West Nile Virus-WNV) ilk 1999'da New



Şekil 62–5. Alfavirüs ve flavivirüs bulaşma yolları. Kuşlar ve küçük memeliler, kan emme sonucu böcek vektörüyle yayılan bir arbovirüsü sürdüren ve çoğaltan konaklardır. Çift ok hem konakta (insanı da içeren) hem de vektörde replikasyon siklüsünü gösterir. Virüsün vektöre dönmediği ölümle sonuçlanan enfeksiyonlar tek yön ok ile gösterilmiştir. DAE, Doğu at ensefaliti; VAE, Venezuela at ensefaliti; BAE, Batı at ensefaliti.

York'ta Bronx hayvanat bahçesindeki tutsak kuşların alışılmadık ölümleriyle fark edilmiştir. Revers transkriptaz-polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR) analizi virüsü WNV olarak tanımlamıştır. Virüs Culex pipiens sivrisinekleriyle yayılır ve inekler, mavi alakargalar ve diğer vahşi kuşlar rezervuarlardır. Virüs Amerika Birleşik Devletlerinde yayılmış ve 2006'ya kadar hastalık hemen hemen her eyalette görülmüştür. WNV, kan transfüzyonlarıyla da bulaşacak miktarda yeterli bir viremi oluşturur. Bu tür vakaların bildirilmesi kan donörlerinin WNV için taranmasına ve kan bağışı haftasında ateş ve baş ağrısı olan donörlerin reddine yol açmıştır.

Arbovirüs hastalıkları, artropodların üredikleri ve arbovirüslerin konak rezervuar (kuşlar), artropod (örneğin sivrisinekler), insan arasında siklüsünü tamamladıkları yaz ayları ve yağmurlu dönemler boyunca görülür. Bu siklüs virüsün çevrede miktarının artmasını sağlar. Kışın virüsü sürdürecek vektör bulunmaz. Virüs (1) lokalize kalan sürüngenler veya amfibyalardaki artropod larva veya yumurtalarında kalabilir veya (2) kuşlarla göç edebilir ve sonra yaz boyunca geri dönebilirler.

Sivrisinek vektörünün ekolojik bölgelerine seyahat eden insanlar virüs tarafından enfekte olma riski altındadır. Şehirlerdeki durağan su havuzları, drenaj yolları ve çöp yığınları sarıhumma, deng ve chikungunya vektörü olan Aedes aegypti gibi sivrisinekler için üreme yerleridir. Bu sivrisineklerin nüfuslarındaki artış insanları enfeksiyon için riske sokmaktadır. Birçok yerde sağlık departmanları arbovirüsler için tuzağa yakalanan kuşları ve sivrisinekleri izlemekte ve gerekli olduğunda insektisitlerle kontrol ölçümleri başlatmaktadır.

Virüs için rezervuarlar insan veya şehir hayvanları olduğunda şehirde arbovirüs enfeksiyon salgınları başlar. İnsanlar sarıhumma, deng ve chikungunya virüsleri için rezervuar olabilirler (Şekil 62-5'e bakınız). Bu virüsler maymunların doğal konak olduğu **orman siklüsünde,** insanın konak olduğu şehir siklüsünde Aedes sivrisineği tarafından sürdürülür. Bu virüsler için vektör olan *A. aegypti* evlerde görülebilen bir sivrisinektir. Su havuzlarında, açık lağımlarda ve diğer şehirlerdeki su birikimlerinde üreyebilir. Yoğun nüfuslarda sayısız gizli enfeksiyonların oluşması bu virüslerin sürekli yayılması için yeterli sayıda viremik insan konağını sağlamaktadır. St. Louis ensefaliti ve Batı Nil ensefalit virüsleri şehirlerde sürekliliğini korur çünkü vektörleri olan *Culex sivrisinekleri* çamurlu ve durağan sularda ürer ve rezervuarları şehirde bulunan kuşlar (örn., kargalar)dır.

Klinik Sendromlar

Karakteristik semptomları gösterenlerden daha fazla insan alfavirüs ve flavivirüslerle enfekte olmaktadır. Arbovirüs hastalık insidansı sporadiktir. Alfavirüs enfeksiyonları genelde asemptomatik olmaktadır veya ilk viremiyle bağlantılı giden **grip benzeri semptomlara** (döküntü, ateş, kızarıklık ve ağrılar) yol açarlar. DAE, BAE ve Venezuela at ensefalit virüs (VAE) enfeksiyonları insanlarda **ensefalite** yol açabilir. At ensefalit virüsleri insanlardan çok çiftlik hayvanları için daha sık görülen bir problemdir. Herpes virüs ensefalitinden farklı olarak hastalık genelde sekelsiz olarak düzelir, fakat paralizi, mental yetersizlik, kasılmalar ve ölüm görülme olasılığı vardır. **Chikungunya** ismi (Swahili dilinde iki büklüm yapan) bu virüslerle oluşan enfeksiyonun neden olduğu ciddi sakatlanmaya yol açan felç yapan artriti gösterir. Güney Amerika ve Batı Afrika'da egemen olmasına rağmen, bu hastalık vektörü olan *A. aegypti sivrisineğinin* geri dönmesinden dolayı Amerika Birleşik Devletleri'ne de yayılabilmektedir.

Çoğu flavivirüs enfeksiyonları nispeten benigndir, fakat ciddi **aseptik menenjit** ve **ensefalit** veya **hemorajik hastalık** oluşabilir. Ensefalit virüsleri St. Louis, **Batı Nil,** Japon, Murray Vadisi ve Rus ilkbahar-yaz virüslerini kapsar. Semptomlar ve sonuçlar togavirüs ensefalitinkilere benzerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık olarak yüzlerce ve binlerce St. Louis ensefalit virüsü hastalığına rastlanmaktadır. WNV ile enfekte olan bireylerin yaklaşık %20'sinde ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve vücut ağrıları, genelde vücutta gövdede görülen deri döküntüleri ve birkaç gün süren şişmiş lenf nodları görülür. (Klinik Olgu 62-1). Ensefalit, menenjit veya meningoensefalit WNV-enfekte bireylerin yaklaşık %1'inde görülür.

Hemorajik virüsler deng ve sarıhumma virüsleridir. **Deng virüsü** 50 milyon vaka deng ateşi ve 300.000 deng hemorajik ateş **(dengue hemorrhagic fever - DHF)** ile dünya çapında büyük bir problemdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde endemik olmamasına rağmen virüs ve vektörü Güney Amerika'nın orta ve kuzeyinde bulunur. Daha ciddi olan DHF'nin insidansı 1985'den itibaren dört katına çıkmıştır. Deng ateşi **kırık-kemik ateşi** olarak da bilinir, 6-7 gün sürebilen yüksek ateş, baş ağrısı, döküntü, sırt ve kemik ağrısı başlıca semptomlarıdır. Diğer dört ilgili suşla kıyaslandığında deng DHF ve **deng şok sendromuna (DSS)** da yol açar. Nötralizan olmayan antikor virüsün makrofaja alımını arttırır, bu da hafıza T hücrelerini aktive eder, inflamatuvar sitokinler salınır ve hipersensitivite reaksiyonları başlar. Bu reaksiyonlar ve virüs damarların zayıflaması ve yırtılmasına neden olarak, iç kanama ve plazma kaybına yol açarlar. Deng-2 virüsü 1977 ve 1980'de deng-1 virüsüne maruz kalmış nüfusu, 1981'de enfekte ederek Küba'da 100.000'den fazla DHF/DSS vakasına ve 168 ölüme yol açmıştır.

Sarıhumma enfeksiyonları karaciğer, böbrek ve kalp dejenerasyonunun yanı sıra hemoraji ile seyreden ciddi sistemik hastalıkla karakterizedir. Karaciğer tutulumu hastalığın adını aldığı sarılığa neden olmakta, fakat masif gastrointestinal hemorajiler ("kara kusmuk") de oluşabilmektedir. Epidemiler sırasında sarıhumma ile ilgili mortalite hızı %50 kadar yüksektir.

Klinik Olgu 62–1. Batı Nil Ensefaliti Virüsü

Hirsch and Warner (N Engl J Med 348:2239-2247, 2003) fotofobi ve ateş ile devamlı artan baş ağrısı ile gelen 38 yaşında Massachusetts'li bir kadın ile ilgili vaka tanımlamışlardır. Ağustosta yaz tatilindeyken 10 gün önce St. Louis'e seyahat etmiş ve 8 gün kalmıştır. Ormanda yürüyüş yapmış ve hayvanat bahçesini ziyaret etmiştir. Semptomların başlamasından bir gün önce Atlantik kıyısına seyahat etmiş, burada sivrisinek tarafından ısırılmış ve köpeğinden kene çıkarmıştır. 4 gün sonra ateş (40°C), döküntü, kalp hızında artış, konfüzyon, baş dönmesi ve letarji ile hastaneye getirilmiştir. Oryante olması ve sadece hafif hasta görünmesine rağmen ense sertliği ve Kernig belirtisi pozitif bulunmuştur. Menenjit belirtileri nedeniyle beyin omurilik sıvısında Batı Nil virüsü (BNV) IgM ve düşük titrede St. Louis Ensefalit virüsü (SLE) IgM pozitif saptanmıştır. Hastanın antikoru BNV'yi nötralize etmekte fakat doku kültür hücrelerinde SLE'yi nötralize etmemiştir, bu da flavivirüsler arasında çapraz reaksiyona bağlı SLE aktivitesini göstermektedir. Diğer mikroorganizmalar için yapılan tetkikler negatif sonuçlanmıştır. Laboratuvar sonuçları çıkana kadar menenjit ve ensefalit için antibakteriyel ve anti-HSV (asiklovir) tedavisi uygulanmıştır. Semptomların başlamasından 5 gün sonra daha letarjik olmuş ve sorulan soruları cevaplamada zorluk çekmeye başlamıştır. MR'da beyinde küçük değişiklikler görülmüştür. 6. günde sağ elini sol elinden ayırt edememekle birlikte baş ağrısında azalma olmuş ve komutlara cevap vermeye başlamıştır. 7. günde sağ kolunda titreme görülmüş, fakat mental durumu iyileşmeye başlamış, 8. günde daha farkında ve açık hale gelmiş, 9. günde kranial MR normale dönmüş, 10. günde iyileşmiş ve 11. günde taburcu edilmiştir. Bu hastada mevsim, böceklere maruz kalma ve seyahat Batı Nil ensefalitine ek olarak çeşitli değişik arboviral ensefalit hastalıklarını düşündürmüştür. Ayırıcı tanıda batı at ensefaliti, St. Louis ensefaliti, Powassan virüs (kene ile bulaşan flavivirüs), HSV ve Batı Nil virüsü düşünüldü. HSV ensefalitinden farklı olarak, flavivirüs meningoensefalit genelde sınırlı sekelle iyileşir.

Laboratuvar Tanısı

Alfavirüsler ve flavivirüsler omurgalı ve sivrisinek hücre dizilerinde üreyebilmekte; fakat izolasyonu çoğunlukla zor olmaktadır. Enfeksiyon, sitopatolojik incelemeler, immunfloresan ve kuş eritrositlerinin hemadsorbsiyonu ile saptanabilir. Saptama ve tanımlama kanda veya diğer örneklerde genomik RNA veya viral mRNA'nın RT-PCR ile test edilmesi ile yapılabilir. İzolasyon sonrası, viral RNA "parmak izlerinin" çıkartılmasıyla ayırt edilebilir. Virüslerin her birine karşı oluşturulan monoklonal antikorlar virüslerin tür ve suşlarını ayrıştırmak için yararlı bir araç olmuştur.

Hemaglütinin inhibisyon, ELISA ve lateks aglütinasyon gibi çeşitli serolojik metotlar enfeksiyonların tanısında kullanılabilmektedir. Spesifik IgM varlığı veya akut ve konvelesan serumdaki titredeki dört kat artış varlığı yeni enfeksiyonu gösterir. Virüsler arasında serolojik çapraz reaksiyonlar birçok vakada viral türlerin etkin ayrımını sınırlamaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Destekleyici tedavinin dışında arbovirüs hastalıkları için bir tedavi bulunmamaktadır. *Herhangi bir arbovirüsün yayılmasını önlemenin en kolay yolu vektörün ve üreme bölgelerinin eradikasyonu ile sağlanır.* 1900'de Walter Reed ve arkadaşları sarıhummanın *A. aegypti* ile yayıldığını keşfettiklerinden sonra

sivrisinek popülasyonunu kontrol altına alarak vaka sayısı 2 yıl içinde 1400'den sıfıra inmiştir. Çoğu halk sağlığı bölümleri arbovirüs bölgelerindeki kuş ve sivrisinek popülasyonunu görüntüleyerek periyodik olarak sivrisinek popülasyonunu azaltmak için ilaçlama yapmaktadır. Sivrisinek üreme bölgelerinden sakınmak da iyi bir korunma yoludur.

Sarıhummaya karşı canlı aşı ve DAE, BAE, Japon ve Rus ilkbahar-yaz ensefalit virüslerine karşı ölü aşılar mevcuttur. Bu aşılar bu virüslerle çalışan veya temas halinde risk altında olan insanlar içindir. VEEV'e karşı canlı bir aşı mevcuttur fakat evcil hayvanlarda kullanılmaktadır. Enfeksiyonun immünite tarafından arttırılmasından dolayı Deng virüsüne karşı aşı geliştirilmemiştir.

Sarıhumma aşısı 1927'de bir hastadan izole edilen ve uzun süre maymunlarda, sivrisineklerde, embriyonik doku kültürü ve embriyonlu yumurtalarda üremiş 17D suşundan hazırlanmıştır. Aşı intradermal olarak uygulanır ve yellow fever ve olasılıkla diğer çapraz reaksiyon veren flavivirüslere karşı hayat boyu immüniteyi sağlar.

Rubella Virüs

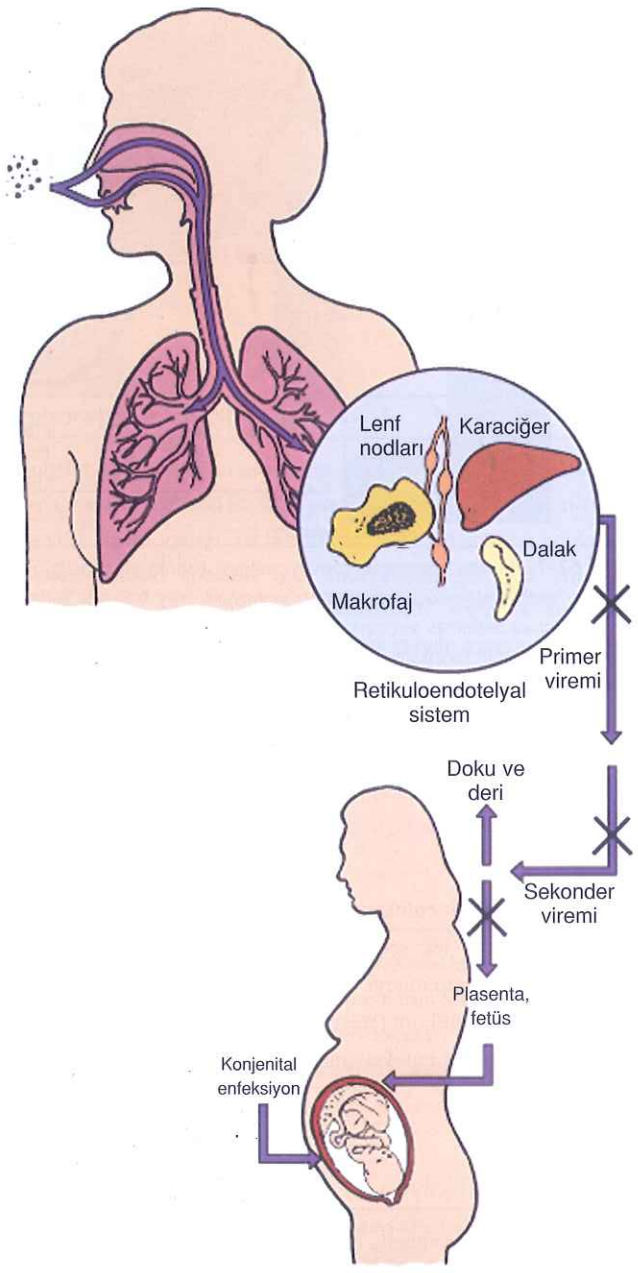
Rubella virüs diğer togavirüsler gibi aynı yapısal özelliklere ve replikasyon şekline sahiptir. Fakat diğer togavirüslerden farklı olarak rubella bir **solunum yolu virüsüdür** ve **hazır saptanabilir sitopatolojik etki yaratmaz.**

Rubella, kızamık, rozeola, beşinci hastalık ve suçiçeği ile birlikte **çocukluk döneminin klasik** döküntülü beş hastalığından biridir. Rubella, latincede küçük kırmızı anlamına gelmektedir, kızamıktan ve diğer döküntülerden Alman doktorlar tarafından ayırt edilmiş olduğu için **Alman kızamığı** olarak adlandırılmıştır. 1941'de zeki bir Avustralyalı göz doktoru Norman McAlister Gregg tarafından konjenital kataraktın nedeninin maternal rubella enfeksiyonu olduğu tanımlanmıştır. Maternal rubella enfeksiyonu ile diğer **ciddi konjenital bozukluklar** arasında da korelasyon kurulmuştur. Bu buluş hamile kadınları ve yenidoğanları enfeksiyondan korumak için çocukları aşılamak gibi mükemmel bir programın gelişmesini başlatmıştır.

Patogenez ve İmmünite

Rubella virüs sitolitik değildir fakat Vero ve RK13 gibi hücre kültürlerinde kısıtlı sitopatolojik etkiye sahiptir. Rubellanın replikasyonu (**heterolog interferans** olarak bilinen süreç) süperenfeksiyon yapan pikornavirüslerin replikasyonunu önler. Bu özellik 1962'de rubella virüsün ilk izolasyonunu sağlamıştır.

Rubella üst solunum yolunu enfekte eder ve sonra lokal lenf nodlarına yayılır ve lenfoadenopati ile kendini gösterir (Şekil 62-6). Bu dönem virüsün vücuda yayıldığı vireminin oluşmasıyla devam eder. Diğer dokuların enfeksiyonu ve karakteristik hafif döküntü ile sonuçlanır. Prodromal dönem yaklaşık 2 hafta sürer

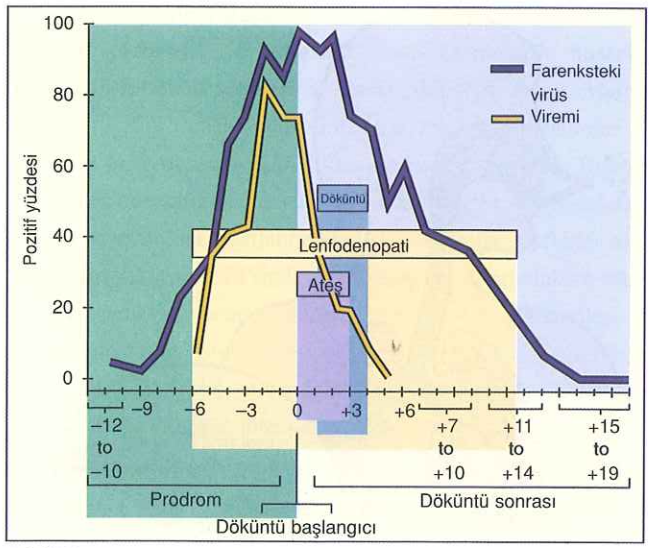


Şekil 62–6. Konakta rubella virüsünün yayılımı. Rubella girdikten sonra nazofarinks ve akciğeri enfekte eder, lenf nodlarına ve monosit makrofaj sistemine yayılır. Viremi virüsü diğer dokulara ve deriye yayar. Dolaşan antikor belirtilen noktalarda (x) virüsün transferini bloke eder. İmmün olmayan hamile kadında virüs plasentayı enfekte edebilir ve fetüse yayılabilir.

(Şekil 62-7). Kişi prodromal dönem sırasında ve döküntünün başlangıcından sonra 2 hafta kadar virüsü yayabilir.

İmmün Yanıt

Antikor viremiden sonra oluşur, ortaya çıkması döküntünün ortaya çıkması ile ilişkilidir. Antikor vireminin yayılmasını engeller, fakat



Şekil 62–7. Rubella hastalığının zaman çizelgesi. Farinksteki rubella üremesi semptomların oluşmasını sağlar ve hastalık seyri boyunca ilerler. Lenfadenopati başlaması viremiyle eşdeğer zamandadır. Ateş ve döküntü daha sonra oluşur. Farinkste üremesi devam ettiği sürece hasta enfeksiyözdür. *(Plotkin SA: Rubella vaccine. In Plotkin SA, Mortimer EA: Vaccines. Philadelphia, WB Saunders, 1988'den alınmıştır.)*

hücresel immünite enfeksiyonun iyileşmesinde önemli bir rol oynar. Sadece bir tek serotip vardır ve doğal enfeksiyon hayat boyu koruyucu immüniteyi oluşturur. Daha da önemlisi, hamile kadındaki serum antikoru fetüse virüsün yayılmasını önler. İmmün kompleksler rubella enfeksiyonu ile ilişkili döküntü ve artraljiye yol açmaktadır.

Konjenital Enfeksiyon

Hamile bir bayanda rubella enfeksiyonu çocukta ciddi konjenital anomalilerle sonuçlanabilir. Eğer annede antikor yoksa virüs plasentada çoğalabilir ve fetal kan kaynağına ve fetüsün tümüne yayılabilir. Virüs sitolitik olmayabilir, fakat normal büyüme, mitoz ve fetüsün hücrelerinin kromozomal yapısı enfeksiyonla değişebilir. Bu değişiklikler fetüsün düzensiz gelişimine, enfekte bebeğin küçük kalmasına ve konjenital rubella enfeksiyonu ile ilişkili **teratojenik etkilerine** yol açar. Hastalığı şekli (1) etkilenen dokuya ve (2) gelişimin durduğu evreye bağlıdır.

Virüs göz lensi gibi dokularda 3-4 yıla kadar kalabilir ve doğumdan sonra bir yıl kadar saçılabilir. Bebeğin immün yanıtının gelişimi sırasında virüsün varlığı immün toleransa yol açabilir böylece virüsün temizlenmesi önlenebilir. İleri klinik anormallikler oluşturacak immün kompleksler de yenidoğan veya infant döneminde oluşabilir.

Kutu 62-4. Rubella Virüs Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler
Rubella sadece insanları enfekte eder. Virüs asemptomatik hastalık yapabilir. Tek bir serotipi vardır.
Bulaşma
Solunum yolu
Kimler Risk Altındadır?
Çocuklar: hafif ekzantamöz hastalık Yetişkinler: Artrit veya artralji ile seyreden daha ciddi bir hastalık 20 haftalıktan daha küçük yenidoğan: konjenital hastalıklar
Kontrol Yolları
Kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşısının içinde canlı atenü aşı uygulanmaktadır.

Epidemiyoloji

İnsan rubella için tek konaktır. (Kutu 62-4) Virüs solunum sekresyonlarında yayılır ve genellikle çocuk yaşta görülür. Semptomlardan önce veya semptom olmadan virüsün yayılımı ve kalabalık ortamlar (kreşlerde olduğu gibi) bulaşı tetikler.

Yaklaşık olarak doğurganlık çağındaki kadınların %20'si çocukluk çağında enfeksiyonu geçirmemişlerse ve aşılanmazlarsa enfeksiyona duyarlı olurlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde çoğu eyalette hamilelerde rubellaya karşı antikor varlığı test edilmektedir.

Rubella aşısının gelişimi ve kullanımından önce okul çağındaki çocuklarda her bahar rubella vakaları bildirilir ve düzenli olarak 6-9 yıl aralıklarla büyük epidemiler oluşurdu. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1964-1965 epidemisinin ciddiyeti Tablo 62-3'de belirtilmiştir. Epidemi sırasında Philadelphia gibi şehirlerde doğan çocukların %1'inde konjenital rubella gelişmiştir. Aşının gelişiminden itibaren rubella ve konjenital rubella insidansı sırasıyla 100.000 hamilelikte 1 ve 0. 1dir.

Klinik Sendromlar

Rubella enfeksiyonu normalde çocuklarda benign seyreder. 14-21 gün inkübasyon periyodundan sonra çocuklarda semptomlar, 3 gün süreli **makülopapüler** veya **maküler döküntü** ve şişmiş bezler şeklinde görülür (Şekil 62-8). Erişkinlerde enfeksiyon daha ciddi olabilir ve kemik ve eklem ağrıları (artralji ve artrit) ve (nadiren) trombositopeni veya postenfeksiyöz ensefalopati gibi problemlere yol açabilir. Hücresel immüniteden kaynaklı immünopatolojik etkiler ve hipersensitivite reaksiyonları erişkinlerde rubella şeklinin daha ciddi olmasının başlıca nedenidir.

Tablo 62-3. 1964-1965 ABD Rubella Epidemisinde Yaklaşık Morbidite

Klinik Olaylar	Etkilenen Sayı
Rubella vakaları	12,500,000
Artrit-artralji	159,375
Ensefalit	2084
Ölümler	
Aşırı neonatal ölümler	2100
Diğer ölümler	60
Toplam ölümler	2160
Aşırı fetal zaiyat	6250
Konjenital rubella sendromu	
Sağır çocuklar	8055
Sağır/kör çocuklar	3580
Zeka özürlü çocuklar	1790
Diğer konjenital rubella sendrom semptomlar	6575
Toplam konjenital rubella sendromu	20,000
Teropötik kürtajlar	5000

National Communicable Disease Center: Rubella surveillance, U.S. Department of Health, Education and Welfare, No. 1, June 1969'dan alınmıştır.

Konjenital hastalık rubella enfeksiyonunun en ciddi sonucudur. Fetüs hamileliğin 20. haftasına kadar büyük bir risk altındadır. İlk temasın sonucu maternal immünite veya aşılama virüsün fetüse yayılımını önler. Konjenital enfeksiyonun en sık belirtileri katarakt, mental retardasyon ve sağırlıktır (Kutular 62-5 ve 62-6; bakınız Tablo 62-3). Etkilenmiş bebeklerde uterusta ve doğumdan sonra bir yıl içinde mortalite yüksektir.

Şekil 62–8. Rubella döküntüleri. Küçük eritematöz döküntüler izlenmektedir. *(Hart CA, Broadwell RL: A Color Atlas of Pediatric Infectious Disease. London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Kutu 62-5. Konjenital Rubella Sendromunda Belirgin Klinik Bulgular

Katarakt ve diğer oküler bozukluklar
Kalp bozuklukları
Sağırlık
İntrauterin büyüme geriliği
Gelişme geriliği
İlk yıl içinde ölüm
Mikrosefali
Mental retardasyon

Laboratuvar Tanısı

Rubella virüsünün izolasyonu zordur ve nadiren yapılır. Virüsün varlığı viral RNA RT-PCR ile gösterilir. Tanı genelde anti-rubella spesifik IgM varlığı ile konfirme edilir. Akut ve konvelesan dönemlerindeki spesifik IgG antikorunda dört kat artış yeni enfeksiyonu göstermek için kullanılır. Rubella antikorları hamileliğin erken döneminde kadının immün yanıtını belirlemek amacıyla test edilir; bu testin ABD'deki çoğu eyalette yapılması zorunludur.

Virüsün izolasyonu gerekirse, virüs genelde idrardan sağlanır ve primer Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürlerinde ekovirüs 11 üremesini interfere etmesiyle saptanır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

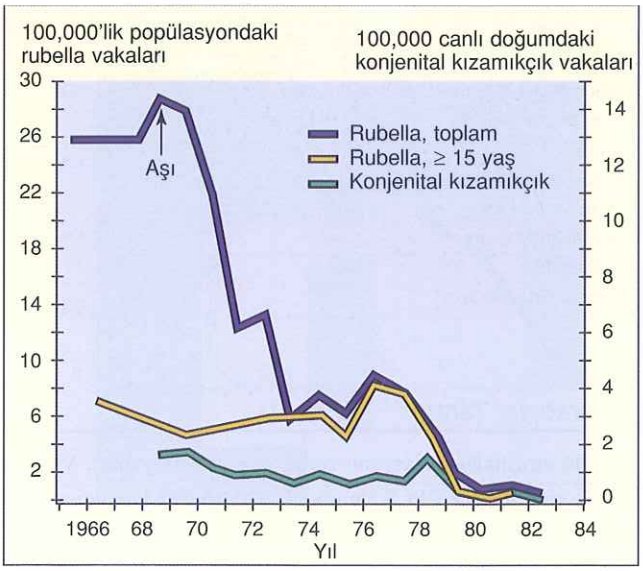
Rubella için bir tedavi bulunamamıştır. Rubelladan korunmanın en iyi yolu virüsün canlı, soğuğa adapte edilmiş RA27/3 aşı suşu ile aşılanmaktır (Şekil 62-9). Canlı rubella aşısı 24 aylıkken genelde kızamık ve kabakulak aşılarıyla **(MMR aşısı)** birlikte yapılır. Bu

Kutu 62-6. Klinik Özetler

Batı Nil Ensefaliti: Ağustos ayında Louisiana bataklık bölgesinde 70 yaşında bir erkek hastada ateş, baş ağrısı, kas ağrıları, bulantı ve kusma görülmüştür. Soruları cevaplamada güçlük çekmekteydi. Komaya ilerledi. MR'da belirli bir lezyon lokalizasyonu (herpes simpleks virüs ensefalitinden farklı olarak) göstermiyordu. Hastalığı, solunum yetmezliği ve ölüme ilerledi. Yan evde yaşayan yeğeninde 4 gündür süren ani ateş (39°C), baş ağrısı, kas ağrıları, kusma ve bulantı yakınmaları ile başvurdu. http/www. postgradmed. com/issues/2003/07_03/gelfand. shtml

Sarıhumma: 42 yaşında bir erkek hasta Orta Amerika seyahatinden döndükten 3 gün sonra başlayan ateş (103°F), kusma, sırt ağrısı ile başvurmuştur. Kısa bir süre normal görünen hastada dişetleri kanamaya başlamış ve kanlı idrar, kanlı kusmuk, gelişen peteşi, sarılık ve yavaş, zayıf nabız görülmüştür. Hastalığın başlamasından 10 gün sonra hasta iyileşmeye başlamıştır.

Rubella: Romanya'dan 6 yaşında bir kız hafif ateş ve lenfadenopati ile seyreden yüzünde hafif döküntü ile getirilmiştir. 3 gün içinde döküntü vücudun diğer taraflarına ilerlemiştir. Rubella aşısı hikâyesi yoktu.



Şekil 62–9. Rubella aşısının kızamıkçık ve konjenital kızamıkçık insidansı üzerindeki etkisi. *(Williams MN, Preblud SR: Current trends: Rubella and cangenital rubella—United States, 1983, Morb Mortal Wkly Rep 33: 237-247, 1984'den tekrar çizilmiştir.)*

üçlü aşı çocuk aşı takviminde rutin olarak yerini alır. Aşılama hümoral ve hücresel immüniteyi tetikler.

Rubella aşılama programının primer nedeni özellikle çocuklar olmak üzere toplumdaki duyarlı kişilerin sayılarını azaltarak konjenital enfeksiyonları önlemektir. Sonuç olarak, kalan çok az seronegatif annenin çocuklarla temas sonrası virüse maruz kalabilme şansı azalmaktadır. Tek bir rubella serotipi olduğundan insanlar tek rezervuardır, toplumun büyük bir oranının aşılanması virüse maruz kalmayı önemli derecede azaltmaktadır.

Olgu Çalışmaları ve Sorular

27 yaşında işadamı ailesiyle birlikte gittiği Malezya seyahatinden dönüşünden 5 gün sonra yüksek ateş, ciddi retro orbital baş ağrısı, ciddi eklem ve sırt ağrıları ile başvurmuştur. Semptomlar 4 gün ve ellerde ve avuçlarda beliren döküntü 2 gün sürmüştür.

Aynı zamanda 5 yaşındaki oğlunda hafif grip benzeri semptomlar görülmüş ve 2-5 gün kadar sürmüştür. Çocuğun elleri soğuk ve nemli, yüzü kızarmış ve vücudu sıcaktı. Alnında peteşi ve başka yerlerinde ekimozları vardı. Çok kolay yaralanıyordu. Hızlı soluyordu ve zayıf hızlı nabzı vardı. 24 saat sonra hızlı bir şekilde düzelmiştir.

1. Bu vakanın hangi yönleri deng virüs enfeksiyonu tanısına işaret etmektedir?
2. Malezya seyahatinin önemi nedir?
3. Baba ve oğlunda enfeksiyon kaynağı nedir?
4. Çocuktaki peteşi ve ekimozların önemi ve patogenezi nedir?

Meksika seyahatinden dönüşten 2 hafta sonra 25 yaşındaki bir erkek hastada artralji (eklem ağrıları) ve yüzünde başlayıp vücuda yayılan hafif döküntü görülmüştür. Döküntü başlamadan birkaç gün önce grip gibi hissettiğini söylemiştir. Döküntü 4 gün sonra kaybolmuştur.

1. Bu vakanın hangi yönleri rubella enfeksiyonu tanısına işaret etmektedir?
2. Amerika dışında bir yere seyahat sonrası semptomların başlaması neden önemlidir?
3. Bu enfeksiyondan korunmak için önleyici olarak ne yapmalıydı?
4. Bu hastalık nasıl bulaşmıştır?
5. Bu enfeksiyonun ciddi komplikasyonları için kimler risk grubundadır?
6. Eğer bu hastalık çocuklarda hafif geçiriliyorsa aşılama neden önemlidir?

Kaynakça

Chambers TJ, Monath TP: The Flaviviruses: Detection, Diagnosis, and Vaccine Development, vol 60, Pathogenesis and Immunity; vol 61, Advances in Virus Research. San Diego, Academic, 2003.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Hahn CS, et al: Flavivirus genome organization, expression, and replication. Annu Rev Microbiol 44:663-688, 1990.

Johnson RT: Viral Infections of the Nervous System. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Koblet H: The "merry-go-round": Alphaviruses between vertebrate and invertebrate cells. Adv Virus Res 38:343-403, 1990.

Kuhn RJ, et al: Structure of dengue virus: Implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. Cell 108:717-725, 2002.

Mackenzie JS, Barrett ADT, Deubel V: Japanese Encephalitis and West Nile Viruses. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 267. Berlin, Springer-Verlag, 2002.

Monath TP: Yellow fever vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds): Vaccines, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Mukhopadhyay S, Kim B-S, Chipman PR, et al: Structure of West Nile virus. Science 302(5643):248, 2003.

Nash, et al: The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. N Engl J Med 344:1807-1814, 2001.

Plotkin SA, Reef S: Rubella vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds): Vaccines, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Strauss JH, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Tsai TF: Arboviral infections in the United States. Infect Dis Clin North Am 5:73-102, 1991.

Web Siteleri

Centers for Disease Control and Prevention, Arbovirus encephalitides facts (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm

Centers for Disease Control and Prevention, West Nile Virus facts (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm

63

Bunyavirüsler ve Arenavirüsler

Çeviren: Gül Bahar Erdem

Bunyavirüsler ve Arenavirüsler bazı benzerlikler taşır. Bu ailedeki virüsler benzer replikasyon yöntemine sahip, negatif iplikli ribonükleik asit (RNA) içeren zarflı virüslerdir. Her ikisi de zoonozdur; Bunyavirüslerin çoğu arbovirüstür, fakat Arenavirüsler değildir. Bu ailedeki virüslerin çoğu ensefalit veya kanamalı ateşe yol açar.

Bunyavirüsler

Bunyavirüsler en az **200** virüsün bulunduğu, **zarflı, segmentli, negatif iplikli RNA** virüsünün yer aldığı bir "üst" grup oluşturur. Memeli virüslerinin üst grubu, yapısal ve biyokimyasal özelliklerine göre; *Bunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus* ve *Hantavirus* olarak cinslere ayrılır (Tablo 63-1). Bunyavirüslerin çoğu arbovirüs olup (artropod-borne), sivrisinekler, keneler veya sinekler ile yayılır ve vektörün doğal ortamında endemiktir. Hantavirüsler ise kemirgenler vasıtasıyla taşınmaları nedeni ile istisnadır.

Yapı

Bunyavirüsler kabaca 90-120 nm çapında küresel taneciklerdir. Virüsün zarfı iki glikoprotein (G1 ve G2) ile proteinlerle beraber nükleokapsidleri oluşturan üç özgün negatif-iplikli RNA, büyük (L), orta (M), küçük (S) RNA, içerir (Tablo 63-2). La Crosse ve California ensefalit virüslerinin genom segmentlerinin yapışkan uçları vardır ve çember oluşturur. Nükleokapsidler RNA'ya-bağımlı RNA polimeraz (L protein) ve iki yapısal olmayan protein (NS_s, NS_M) içerir (Şekil 63-1). Diğer negatif iplikli RNA virüslerinden farklı olarak Bunyavirüslerin **matriks proteini yoktur.** Bunyavirüs cinsleri (1) viryon proteinlerinin sayı ve büyüklükleri, (2) genomun L, M ve S ipliklerinin uzunluğu ile (3) transkripsiyonlarındaki farklılıklara göre ayırt edilir.

Replikasyon

Bunyavirüsler diğer zarflı, tek iplikli virüslerle aynı şekilde replike olur. Çoğu Bunyavirüslerde G1 glikoproteini hücre yüzeyindeki β integrinleri ile etkileşir ve virüs endositoz ile içeri alınır. Zarfın, veziküllerin asidifikasyonuyla endozomal membranlarla füzyonu sonrasında nükleokapsid sitoplazmaya salınır ve mesajcı RNA (mRNA) ve protein sentezi başlar. İnfluenza gibi, bunyavirüsler mRNA'ların 5' kısımlarını viral mRNA'ların sentezini başlatmak için çalar, fakat bu, influenzadan farklı olarak, sitoplazmada gerçekleşir.

M ipliği yapısal olmayan NS_m proteini ile G1 (viral tutunma) ve G2 proteinlerini, L ipliği L proteinini (polimeraz) kodlar (Tablo 63-2'ye bakınız). RNA'nın S ipliği iki yapısal olmayan protein, N ve NS_s kodlar. *Phlebovirus* grubu için S ipliği ambisensdir, öyle ki bir protein (+) iplikten diğeri (-) RNA kalıbından oluşturulur.

Genomun L-proteini ile replikasyonu transkripsiyon için yeni kalıplar sağlar, böylece mRNA sentez hızı artar. Daha sonra glikoproteinler endoplazmik retikulumda sentezlenir ve glikolize olur, ardından Golgi aparatına transfer edilir fakat plazma membranına geçmez. Viryonlar Golgi aparatının içine tomurcuklanarak bir araya gelir ve hücre lizisi veya eksositoz ile salınır.

Patogenez

Bunyavirüslerin çoğu arbovirüs olup togavirüsler ve flavivirüsler ile aynı patojenik mekanizmalara sahiptir (Kutu 63-2). Örneğin, virüsler artropod vektör ile yayılıp, kana viremiyi başlatmak üzere enjekte edilirler. Bu evreyi sekonder viremi takip eder ve virüsün daha fazla yayılması ile virüs o hastalıkta tipik tutulumu olan santral sinir sistemi, karaciğer, böbrek ve damar endoteli gibi hedef bölgelere taşınır.

Tablo 63-1. Tanınmış Bunyavirüs Cinsleri*

Cins	Üyeler	Böcek vektör	Patolojik durumlar	Omurgalı konaklar
Bunyavirus	Bumyamwera virüs, California ensefalit virüsü, La Crosse virüs, Oropouche virüs; 150 üye	Sivrisinek	Ateşli hastalık, ensefalit, ateşli döküntü	Kemirgenler, küçük memeliler, primatlar, keseliler, kuşlar
Phlebovirus	Rift vadisi ateşi virüsü, tatarcık ateşi virüsü; 36 üyeli	Sinek	Tatarcık ateşi, kanamalı ateş, ensefalit, konjunktivit, miyozit	Koyun, sığır, evcil hayvanlar
Nairovirus	Kırım Kongo kanamalı ateş virüsü; 6 üyeli	Kene	Kanamalı ateş	Tavşan, sığır, keçi, deniz kuşları
Uukuvirus	Uukuniemi virüsü; 7 üyeli	Kene	—	Kuşlar
Hantavirus	Hantaan virüs	Hiçbiri	Renal sendromlu kanamalı ateş, erişkin solunum sıkıntısı sendromu	Kemirgenler
	Sin Nombre	Hiçbiri	Hantavirüs pulmoner sendromu, şok, pulmoner ödem	Geyik faresi

**İlave olarak 35 kadar virüs daha Bunyavirüslerle ortak özellik taşımaktadır, ancak henüz sınıflandırılmamıştır.*

Çoğu Bunyavirüsler nöronal ve glial hasar ile serebral ödem yaparak ensefalite yol açar. Bazı viremik enfeksiyonlarda (örn. Rift vadisi ateşi), hepatik nekroz olabilir. Diğerlerinde (örn. Kırım Kongo kanamalı ateşi ve Hantaan kanamalı hastalığı), primer lezyon plazma ve eritrositlerin vasküler endotelden sızmasıdır. İkinci enfeksiyonda, bu değişiklikler böbrekte daha belirgin olup, böbreğin hemorajik nekrozu eşlik eder.

Diğer Bunyavirüslerden farklı olarak, kemirgenler Hantavirüslerin rezervuar ve vektörüdür, insanlar virüsü enfekte idrar ile kontamine aerosolleri soluyarak alırlar. Virüs akciğerde enfeksiyonu başlatır ve burada kalarak kanamalı doku yıkımına ve ölümcül pulmoner hastalığa yol açar.

Epidemiyoloji

Çoğu Bunyavirüsler enfekte sivrisinekler, keneler veya *Phlebotomus* sinekleri ile kemirgenlere, kuşlara ve büyük hayvanlara bulaşır (Kutu 63-3). Bu hayvanlar daha sonra virüsün rezervuarı olur, dolayısı ile enfeksiyon döngüsünü devam ettirirler. İnsanlar böcek vektörün ortamına girdiklerinde enfekte olurlar ancak genellikle son konaktırlar (Şekil 63-2). Bulaşma yazın olur, fakat diğer arbovirüslerden farklı olarak, Bunyavirüslerin çoğu sivrisineğin yumurtalığında bir kış yaşayıp, orada kalmaya devam edebilir.

Bu virüs ailesinin üyelerinden birçoğu Güney Amerika, güneydoğu Avrupa, güneydoğu Asya ve Afrika'da bulunur ve ekolojik yuvalarının ekzotik isimlerini alır. **Kalifornia ensefalit virüsü grubunun** virüsleri (örn. La Crosse virüs) Kuzey Amerika ormanlarında bulunan sivrisineklerle yayılır (Şekil 63-3). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaz ayları boyunca yaklaşık 150 kadar ensefalit vakası meydana gelir, fakat çoğu enfeksiyon asemptomatiktir. Bu virüsler çoğunlukla ağaç kovuklarında ve atılmış lastikler içerisinde birikmiş sularda beslenen *Aedes triseriatus* ve *Culiseta* ile yayılır.

Hantavirüslerin artropod vektörü yoktur, fakat her virüs, türe özgü bir kemirgende bulunmaktadır. İnsanlar kemirgenlerle yakın ilişki veya kemirgen idrarı aerosollerinin inhalasyonu sonucunda enfekte olurlar. Mayıs 1993'te New Mexico'nun Four Corners bölgesinde **hantavirüs pulmoner sendromu** salgını meydana gelmiştir. Salgın, daha sonra çok yağışlı bir mevsim sırasında,

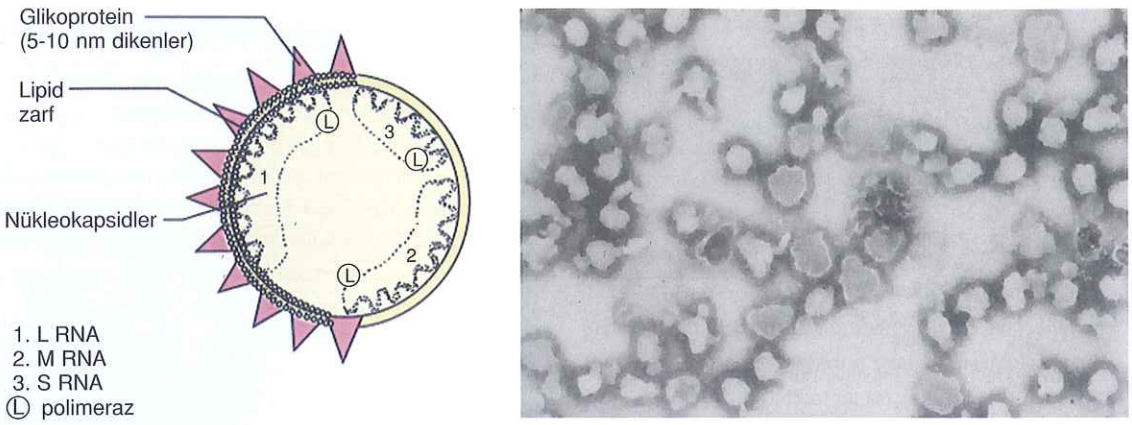
Kutu 63-1. Bunyavirüslerin Özgün Özellikleri

- Beş cins içerisinde ortak morfoloji ve temel bileşenleri aynı olan en az 200 ilişkili virüs bulunmaktadır.
- Viryon üç (L, M, S) negatif RNA nükleokapsidleri ile sarılmıştır, fakat matriks proteini yoktur.
- Virüs sitoplazmada çoğalır.
- Virüs insanları ve artropodları enfekte edebilir.
- Bir artropoddaki virüs kendi yumurtalarına taşınabilir.

Tablo 63-2. Kalifornia Ensefalit Virüsünün Genom ve Proteinleri

Genom*	Proteinler
L	RNA polimeraz, 170 kDa
M	Dikensi glikoprotein 75 kDa
	Dikensi glikoprotein, 65 kDa
	Yapısal olmayan protein, 15-17 kDa
S	Nükleokapsid protein, 25 kDa
	Nükleokapsid protein, 10 kDa

**Negatif-iplikli RNA*



Şekil 63–1. A. Bunyavirüs partikül modeli. B. La Crosse virüs elektron mikroskop görüntüsü. Viryon zarfı yüzeyindeki dikensi proteinlere dikkat. *(A Fraenkel-Conrat H, Wagner RR: Comprehensive virology, vol 14. New York, Plenum, 1979'dan tekrar çizilmiştir, B Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta'nın izniyle alınmıştır.)*

fazla miktarda yiyecek ve kemirgen nüfusundaki artışı takiben geyik faresi vektörü ile artmış temasa bağlanmıştır. Kurbanlar ve kemirgenlerden Sin Nombre alt ailesindeki virüsler izole edilmiştir. Bu olaydan sonra, bu alt aileden virüsler doğu ve batı Birleşik Devletler ve Orta ve Güney Amerika'da solunum yolu hastalığı salgınları ile bağdaştırılmıştır.

Klinik Sendromlar (Klinik Olgu 63-1)

Sivrisinek kökenli virüsler olan Bunyavirüsler, genellikle diğer virüslerin yol açtığı hastalıklardan ayırt edilemeyen nonspesifik febril, grip benzeri, viremi ile seyreden hastalığa yol açar. Bu hastalıkların inkübasyon süresi yaklaşık 48 saat olup, ateşler tipik olarak 3 gün sürer. Enfeksiyonu olan çoğu hasta, hatta ciddi hastalığa yol açtığı bilinen ajanlarla enfekte olanlar dahi (örn. Rift vadisi ateşi virüsü, La Crosse virüsü) hafif hastadır.

Ensefalit hastalıkları (örn. La Crosse virüsü) yaklaşık bir haftalık bir inkübasyon dönemini takiben ani başlar ve bu dönemdeki semptomlar ateş, baş ağrısı, letarji ve kusmadır. Ensefalitli hastaların %50'sinde erken dönemde nöbetler meydana gelir. Menenjit bulguları da olabilir. Hastalık 10-14 gün sürer. Hastaların %1'den azında ölüm görülürken %20 kadarında sekel olarak nöbet bozuklukları görülebilir.

Rift vadisi ateşi gibi **hemorajik ateşler** peteşiyal kanamalar, ekimozlar, epistaksis, hematemez, melena ve diş eti kanamaları ile karakterizedir. Hemorajik bulguları olan hastaların yarısında ölüm meydana gelir. **Hantavirüs pulmoner sendromu,** başlangıçta ateş ve kas ağrıları ile kendini gösteren prodromu takiben hızla interstisyel pulmoner ödem, solunum yetmezliği ve günler içinde ölümle sonuçlanan kötü bir hastalıktır.

Kutu 63-2. Bunyavirüslerin Hastalık Mekanizması

Virüs artropod ısırığı ile edinilir (örn. sivrisinek)
Başlangıç viremisi grip benzeri semptomlara yol açabilir.
Sekonder viremi virüsün, santral sinir sistemi, organlar ve vasküler endotel gibi hedef dokulara geçmesini sağlar.
Viremi kontrolünde antikor önemlidir; interferon ve hücresel bağışıklık enfeksiyonun yayılmasını önleyebilir.

Laboratuvar Tanısı

Bunyavirüslerin tespit ve tanımında viral RNA'nın revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tespiti kabul edilen yöntemdir. Sin Nombre ve Convict Creek

Kutu 63-3. Bunyavirüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Virüs memeli ve artropod hücrelerinde çoğalabilir.
Virüs overe geçip, artropod yumurtalarını enfekte ederek kışın yaşabilir.

Geçiş

Derideki bir kesikten artropodlarla; Kaliforniya ensefalit grubu; *Aedes* sivrisineği
Aedes sivrisinekleri gündüz beslenir ve ormanlarda yaşar.
Aedes sivrisinekleri yumurtalarını ağaçlar, lastikler içindeki küçük su birikintilerine bırakır.

Kimler Risk Altındadır?

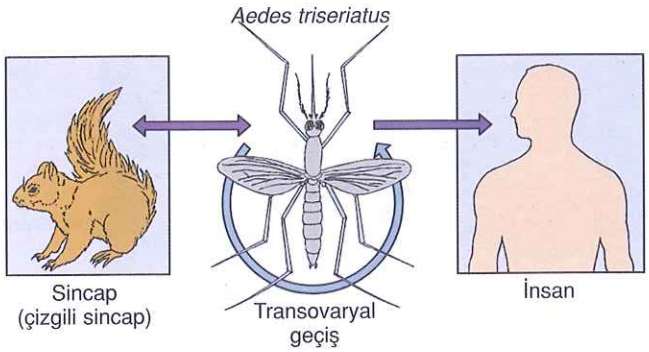
Artropod vektörün doğal yaşamlarındaki insanlar.
Kaliforniya ensefalit grubu: Kampçılar, korucular, oduncular

Coğrafya/Mevsim

Hastalık insidansı vektörün dağılımı ile uyumludur.
Hastalık yaz aylarında daha sıktır.

Kontrol Yöntemleri

Vektör ve vektörün doğal ortamının ortadan kaldırılması
Vektörün doğal ortamının engellenmesi



Şekil 63–2. La Crosse (Kalifornia) ensefalit virüsünün geçişi

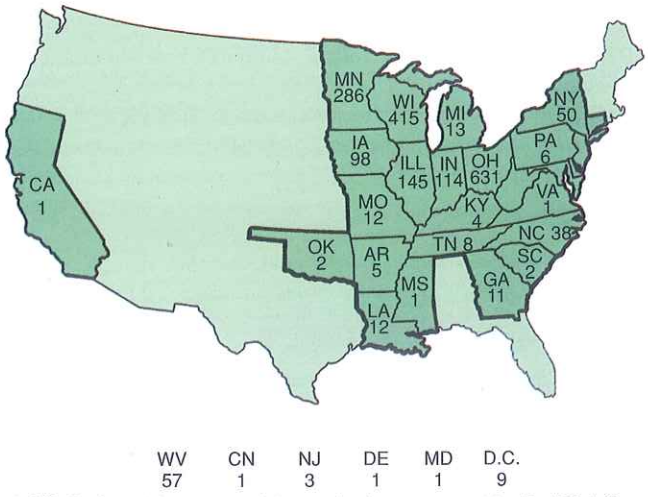
hantavirüsler RT-PCR testi ile tanımlanır. Hasta dokusundan viral RNA retrovirüsün revers transkriptazının kullanımı ile komplementer DNA'ya dönüşür ve hantavirüslerin korunmuş sekansını temsil eden DNA primerleri karakteristik hantavirüs sekanslarının sentezini başlatmada kullanılır.

Serolojik testler genellikle bunyavirüs enfeksiyonu teşhisini doğrulamak amacı ile kullanılır. Virüs nötralizasyon yöntemleri virüsü tanımlamak amacıyla kullanılabilir. İmmünglobulin M (IgM) için spesifik yöntemler akut enfeksiyon tanımında yararlıdır. Serokonversiyon veya IgG antikor titresindeki dört kat artış yeni enfeksiyonu göstermek için kullanılır, fakat viral cinsler arasında çapraz reaksiyonlar sıktır. Enzyme immunoassay (ELISA) yoğun viremisi olan hastaların klinik örneklerinde antijen tespiti yapabilir (örn. Rift Vadisi ateşi, renal sendromlu hemorajik ateş, Kırım-Kongo kanamalı ateşi). Sivrisineklerdeki viral antijenleri tespit edebilen ELISA'lar geliştirilmiştir.

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Bunyavirus enfeksiyonları için spesifik tedavi bulunmamaktadır. İnsanda hastalık insanlar ile vektör, artropod veya memeli arasındaki ilişkinin kesilmesi ile önlenir. Artropod vektörler; (1) vektörün üreme koşullarının ortadan kaldırılması, (2) insektisitlerin sıkılması, (3) pencere ve kapıların tellenmesi veya perdelenmesi, (4) koruyucu giysilerin giyilmesi ve (5) hayvanların kenelerle enfestasyonunun engellenmesi ile kontrol altına alınır.

Kemirgenlerin kontrolü birçok virüsün, özellikle hantavirüslerin, geçişini en aza indirir. Rift vadisi ateşi aşıları insanlarda ve hayvanlarda (koyun ve sığırlar) kullanılmak üzere geliştirilmiştir.



Şekil 63–3. Kaliforniya ensefalitinin dağılımı, 1964-1989. *(Tsai TF: Infect Dis Clin North Am 5:73-102, 1991'den çizilmiştir.)*

Klinik Olgu 63–1. Batı Virginia'da Hantavirüs

CDC (Morb Mortal Wkly Rep 53: 1086-1089, 2004) 32 yaşında vahşi yaşam bilimleri öğrencisinde hantavirüs vakası bildirmiştir. Hasta Blacksburg, Virginia'da 'da ateş, öksürük ve göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise başvurmuştur. Öğrenci önceki ay farelerle çalışmaktaydı. Ne kendisi ne de diğer meslektaşları fareler ve onların çıkartıları ile çalışırken eldiven giymiyorlardı ve yemekten önce ellerini yıkamıyorlardı, ellerinde de çok sayıda fare ısırığı bulunmaktaydı. Hastanın 39.3°C ateşi vardı ve akciğer fonksiyonları normaldi, fakat göğüs röntgeninde hafif sağ taraflı pnömoni bulguları vardı. Hasta acil serviste kusmaya başlayınca acil servise yatırıldı. Hastanın pnömonisi ilerledi, daha hipoksik oldu ve sonuçta entübe edilerek mekanik ventilasyona bağlandı. Ertesi gün hastaya, dissemine intravasküler koagülasyonu engellemek amacıyla, aktive protein C verildi. Hasta giderek kötüleşti ve hastaneye yatışının üçüncü gününde öldü. Serum örneklerinde hantavirüs IgM ve IgG antikorları ile genomik RNA (RT-PCR ile saptandı) ve dalakta viral antijenler tespit edildi. Hantavirüs kötü şöhretini 1993'de güneybatı Birleşik Devletler'deki Sin Nombre virüs salgınında kazanmış olmakla birlikte, bu virüsü taşıyan kemirgenlerin idrar ve gaitalarıyla temas eden herkeste görülebilir. Birleşik Devletler'de 31 kadar vaka bildirilmiştir.

Arenavirüsler

Arenavirüsler **Lassa**, **Junin** ve **Machupo** virüsleri **gibi lenfositik koriyomenenjit** ve **hemorajik ateş virüslerini** içerir. Bu virüsler bazı kemirgenlerde kalıcı enfeksiyonlara yol açar ve insanlara zoonoz olarak geçebilir.

Yapı ve Çoğalma

Arenavirüsler elektron mikroskopta viryondaki ribozomlar nedeniyle **kumlu görüntüye** sahip (isim Yunanca **kumlu** anlamındaki arenosa kelimesinden gelmektedir) **pleomorfik**, **zarflı virüsler** (120 nm çapında) olarak görülürler. Fonksiyonel olmalarına rağmen ribozomların bir amacı yoktur. Viryonların **iki tane tek zincirli RNA** halkası (S, 3400 nükleotidleri; L, 7200 nükleotidleri) ve bir triptikazlı boncuklu nükleokapsidi vardır. L zinciri negatif yönlü RNA'dır ve polimeraz kodlar. S zinciri

Kutu 63-4. Arenavirüslerin Özellikleri

Virüs iki sirküler, negatif-RNA genom segmentli (L, S) zarflı viryona sahiptir. Viryon ribozomlardan dolayı kumlu görünür.
S genom segmenti ambisenstir.
Arenavirüs enfeksiyonları kemirgenlerde sürekli enfeksiyonlara yol açan zoonozlardır.
Arenavirüs enfeksiyonlarının patogenezi genelde T-hücre immünopatogenezine dayanmaktadır.

Kutu 63-5. Klinik Özetler

Lassa ateşi: Nijerya'ya aile ziyaretinden döndükten yaklaşık 10 gün sonra, 47 yaşındaki erkekte beklenenden yüksek ateş ve kırgınlıkla grip benzeri semptomlar başlamıştır. Hastalık giderek kötüleşmiş ve üçüncü günden sonra, farenjit, dişeti kanamaları ve kanlı kusma ortaya çıkmıştır. Hasta şoka girmiş ve ölmüştür.

nükleoprotein (N protein) ve glikoproteinleri kodlar fakat **ambisensdir**. Oysa N proteini mRNA'sı ambisens S zincirinden kopyalanır, glikoprotein mRNA'sı ise genomun tamamından kopyalanır. Sonuç olarak, glikoproteinler genom replikasyonundan sonra geç proteinler olarak oluşur. Arenavirüsler sitoplazmada çoğalır ve konak hücrenin plazma membranından tomurcuklanarak zarflarını edinirler.

Arenavirüsler kalıcı enfeksiyonlara yol açarlar. Bunun nedeni glikoprotein genlerinin yetersiz kopyalanması ve bu nedenle viryonların zayıf olarak bir araya gelmesidir.

Patogenez

Arenavirüsler makrofajları enfekte edebilir ve muhtemelen hücre ve damar hasarı mediyatörlerinin salınımına yol açar. T hücresinin indüklediği immünopatolojik etkiler doku hasarını alevlendirir. Kemirgenlerin kalıcı enfeksiyonları neonatal enfeksiyondan ve immün toleransın indüklenmesinden kaynaklanır. Arenavirüs enfeksiyonlarının inkübasyon süresi 10-14 gündür.

Epidemiyoloji

Çoğu arenavirüs, LCM'ye yol açan virüs dışında, Afrika tropikallerinde ve Güney Amerika'da bulunur. Arenavirüsler, hantavirüsler gibi, bazı kemirgenleri enfekte eder ve kemirgenlerin doğal ortamında endemiktir. Bu hayvanlarda kronik asemptomatik enfeksiyon sıktır ve kronik viremiye ve uzun süreli tükürük, idrar ve gaita ile virüs atılmasına yol açar. İnsanlar aerosollerin inhalasyonu, kontamine gıdaların tüketilmesi veya enfekte materyallerle temas sonucu enfekte olur. Isırık genellikle bir geçiş yolu değildir.

LCM'ye yol açan virüs hamsterleri ve ev farelerini (*Mus musculus*) enfekte eder. Washington DC'deki farelerin %20'sinde saptanmıştır. Birleşik Devletler'de LCM hastalığı evcil hamsterlerle ve kemirgen üretme tesislerindeki hayvanlarla temas ile ilgilidir. Lassa ateşi virüsü bir Afrika kemirgeni olan *Mastomys natalensis*'i enfekte eder. Lassa ateşi virüsü insandan insana enfekte salgı ve vücut sıvıları ile temas ile yayılır, fakat LCM veya diğer kanamalı ateşler nadiren bu yolla yayılır.

1999-2000 yılları sırasında California'da üç ölümlü kanamalı ateş vakasına Whitewater Arroyo arenavirüslerin yol açtığı saptanmıştır. Bu virüs normalde beyaz boğazlı odun faresinde bulunur ve insanlarda varlığı yeni bir hastalık oluşturur. Hastalık özel bir RT-PCR yöntemi ile saptanmıştır.

Klinik Sendromlar (Kutu 63-5)

Lenfositik Koriyomenenjit

Bu virüsün adı, **lenfositik koriyomenenjit**, menenjitin tipik bulgu olduğunu düşündürmekle birlikte aslında, LCM meningeal bir hastalıktan çok, grip benzeri kas ağrıları olan ateşli bir hastalığa yol açar. Sadece enfekte kişilerin %10'u santral sinir sistemi enfeksiyonu klinik bulgularını gösterir. Meningeal hastalık, eğer ortaya çıkarsa, hastalığın ilk döneminden 10 gün sonra ortaya çıkar ve tamamen iyileşir. Perivasküler mononükleer infiltratlar etkilenen hastalarda beynin tüm bölümlerindeki nöronlarda ve meninkslerde görülebilir.

Lassa ve Diğer Kanamalı Ateşler

Batı Afrika'da endemik olan lassa ateşi, bir arenavirüsün yol açtığı hemorajik ateşlerden en iyi bilinenidir. Diğer ajanlar, öte yandan, örn. Junin ve Machupo virüsler, (Arjantin ve Bolivya gibi) değişik coğrafi bölgelerde yaşayanlarda benzer klinik sendromlara yol açar.

Klinik hastalık ateş, koagülopati, peteşiler ve bazen dalak, karaciğer nekrozunun yanında visseral kanama ile karakterizedir, vaskülit yoktur. Nadiren olan kalp ve karaciğer hasarının yanı sıra, kanama ve şok da meydana gelir. LCM'nin aksine, kanamalı ateşler santral sinir sisteminde hasara yol açmaz. Farenjit, diyare ve kusma özellikle lassa ateşli hastalarda belirgin olabilir. Ölüm hemorajik ateşe yol açan diğer arenavirüslerle enfekte olanların daha azında meydana gelirken, Lassa ateşi ile enfekte hastaların %50 kadarında meydana gelir. Son günlerde endemik bölgelere yapılan seyahat hikayesi tanıyı düşündürür.

Laboratuvar Tanısı

Bir arenavirüs enfeksiyonu genellikle serolojik ve genomik (RT-PCR) bulgulara dayanarak teşhis edilir. Bu virüsler rutin izolasyon için çok tehlikelidir. Arenavirüsler boğaz örneklerinden elde edilebilir, Lassa ateşi virüsü idrardan izole edilebilirken LCM virüsü izole edilemez. Vücut sıvıları ile işlem yapan laboratuvar çalışanları için enfeksiyon riski önemlidir. Bu nedenle tanıdan

şüpheleniliyorsa laboratuvar personeli uyarılmalı ve örnekler bulaşıcı patojenlerin izolasyonu için özel araçlarda işleme alınmalıdır **(LCM için seviye 3 ve Lassa ateşi ve diğer arenavirüsler için seviye 4).**

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Ribavirin arenavirüslere kısıtlı etkiye sahiptir ve Lassa ateşini tedavi etmek için kullanılabilir. Ancak, sıklıkla arenavirüs enfeksiyonlarında hastalar için uygulanabilen tek tedavi destek tedavisidir.

Bu kemirgen kaynaklı enfeksiyonlar vektör ile temasın kısıtlanması ile önlenebilir. Örneğin, farelerle temasın kısıtlanması amacı ile hijyenin iyileştirilmesi sonucu Washington'da LCM insidansı azalmıştır. Kanamalı ateşin görüldüğü coğrafik bölgelerde, kemirgenlerin yakalanması ve gıdaların dikkatli saklanması virüse maruziyeti azaltabilir.

Laboratuvar kaynaklı vakaların insidansı arenavirüs izolasyonu için gönderilen örneklerin, klinik viroloji laboratuvarları yerine, en az seviye 3 veya 4 biyogüvenlik araçlarında işlenmesi halinde azalabilir.

Olgu Çalışmaları ve Sorular

Ciddi baş ağrısı, ense sertliği ve fotofobi gibi grip benzeri bulguları olan 58 yaşında kadın hasta, letarjikti ve hafif ateşi vardı. Beyin omurilik sıvısında ml.de çoğunluğu lenfosit olan 900 lökosit ile lenfositik koriyomenenjit virüsü saptandı. Bir hafta sonra hasta iyileşti. Hastanın evi gri fareler tarafından istila edilmişti (*Mus musculus*).

1. Bu hastalığın önemli belirtileri nelerdir?
2. Virüs nasıl taşınmıştır?
3. Bu enfeksiyonun kontrolündeki en önemli immün yanıt tipi nedir?

Ohio'da 15 yaşındaki yaz kampı idarecisinde aniden baş ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri başladı, hastanın ateşi ve ense sertliği vardı. Hastaneye başvuran hastadan beyin omurilik sıvısı alındı ve incelemesinde inflamatuvar hücreler saptandı. Hasta ertesi gün letarjik oldu, fakat 4-5 gün sonra tekrar kendine geldi.

1. Doktor ajan olarak La Crosse ensefalit virüsünden şüphelendi. Hangi bulgular La Crosse ensefalit virüsünü düşündürmüştür?
2. Ayırıcı tanıda başka hangi ajanlar düşünülebilir?
3. Hasta nasıl enfekte olmuştur?
4. Bu ajanın geçişi nasıl önlenebilir?
5. Yerel halk sağlığı bölümü yaz kampı ortamındaki La Crosse virüs prevalansını nasıl tespit edebilir? Hangi örnekleri alabilir ve onları nasıl test edebilir?

Kaynakça

Bishop DHL, Shope RE: Bunyaviridae. In Fraenkel-Conrat H, Wagner RR (eds): Comprehensive Virology, vol 14. New York, Plenum 1979.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 2004.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Pres, 2003.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams and Wilkins, 2001.

Kolakofsky D: Bunyaviridae. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 169. Berlin, Springer-Verlag, 1991.

McKee KT, LeDuc JW, Peters CJ: Hantaviruses. In Belshe RB, (ed): Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1991.

Oldstone MBA: Arenaviruses I and II. In Curr Top Microbiol Immunol, vols 262-263. Berlin, Springer-Verlag, 2002.

Peters CJ, LeDuc JW: Bunyaviruses, Phleboviruses and related viruses. In Belshe RB, (ed): Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1991.

Peters CJ, Simpson GL, Levy H: Spectrum of hantavirus infection: Hemoorhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. Annu Rev Med 50:531-545, 1999.

Schmaljohn CS, Nichol ST: Hantaviruses. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 256. Berlin, Springer-Verlag, 2001.

Strauss JH, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2 nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Tsai TF: Arboviral infections in the United States. Infect Dis Clin North Am 5:73-102, 1991.

Wrobel S: Serendipity, science, and a new hantavirus. FASEB J 9:1247-1254, 1995.

Web Siteleri

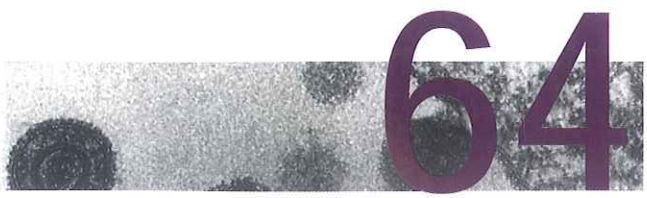
Centers for Disease Control and Prevention, Lassa fever facts (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf. htm

Centers for Disease Control and Prevention, LCM virus facts (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lcmv. htm

Centers for Disease Control and Prevention, Hantavirus facts (online): Available at http:// www. cdc. gov/ncidod/diseases/hanta/htps/index. htm

Centers for Disease Control and Prevention, La Crosse virus facts (online): Available at http:// www. cdc. gov/ncidod/dvbid/arbor/lacfact. htm

Mylonakis E, Emad Soliman E, Perez N, Gotuzzo E: California encephalitisi (2006 online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic3161. htm



64

Retrovirüsler

Çeviren: Gülden Yılmaz ve Yeşim Gürol

Retrovirüsler, moleküler biyoloji alanında muhtemelen üzerinde en çok çalışılan virüslerdir. Bu virüsler, **zarflı, pozitif iplikli ribonükleik asit (RNA)** virüsleridir ve çok özel bir morfoloji ve replikasyona sahiptirler. 1970'li yıllarda Baltimore ve Temin, retrovirüslerin **RNA bağımlı DNA polimeraz (revers transkriptaz)** kodladığını ve bir DNA aracılığı ile çoğaldığını göstermişlerdir. Viral genomun DNA kopyası sonra konak kromozomuna entegre olarak hücresel gen halini alır. Bu buluş, araştırmacılara Nobel ödülünü kazandırmıştır ve moleküler biyolojide temel bir dogma olan genetik bilginin DNA'dan RNA'ya ve sonra proteine dönüştüğü tarzındaki bilgiye ters düşmektedir.

İlk izole edilen retrovirüs, tavuklarda solid tümör (sarkom) oluşturduğu Peyton Rous tarafından gösterilen Rous sarkom virüsüdür. Çoğu retrovirüsler gibi Rous sarkom virüsünün sınırlı sayıda konağı vardır. O tarihten itibaren farklı hayvan türlerinden kansere yol açan retrovirüsler izole edilmiş ve RNA tümör virüsleri veya **oncornavirüs'ler** olarak adlandırılmışlardır. Bu virüslerin çoğu büyümeyi kontrol eden hücresel genlerin (**onkogenlerin**) analoglarını eksprese ederek hücresel büyümeyi değiştirirler. Yine de 1981 yılına kadar, Robert Galo ve arkadaşları erişkin T-hücre lösemili bir hastadan insan T-lenfotropik virüs (HTLV-I)ü izole edene kadar, insanlarda hastalıkla ilgili bir retrovirüs gösterilmemiştir.

Geç 1970 ve erken 1980'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde beklenmedik yüksek sayıda genç eşcinsel erkek, Haitili, damariçi uyuşturucu kullanan ve hemofiliklerde (riskli davranışta bulunan baş harfi H ile başlayan 4H kulübünde) normalde selim seyreden fırsatçı enfeksiyonlardan ölüm görülmüştür. Bu hastaların semptomları yeni bir hastalığı **"acquired immune deficiency syndrome-kazanılmış bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS)"** tanımlamıştır. Günümüzde AIDS'in sadece bu gruplarla sınırlı kalmadığı ve virüsle karşı karşıya kalmış herhangi bir kişide oluşabileceği bilinmektedir. Şu an tüm dünyada 40 milyon erkek, kadın ve çocuğun AIDS etkeni virüsle enfekte olduğu bilinmektedir. Montagnier ve arkadaşları Paris'te ve Gallo ve arkadaşları da Amerika Birleşik Devletleri'nde lenfadenopatisi ve AIDS'i olan hastadan insan immün yetmezlik virüs (HIV-1) ü izole ettiklerini bildirmişlerdir. **HIV-2** olarak adlandırılan HIV-1'in bir varyantı da daha sonra izole edilmiş ve Batı Afrika'da yaygın olduğu bildirilmiştir. HIV'in 1930'larda bir şempanze virüsünden evolüsyona uğradığı ve daha sonra hızla Afrika'ya ve tüm dünyaya artan sayıdaki mobil popülasyonla yayıldığı bildirilmektedir. Tamamen iyileştirilemeyen ölümcül bir hastalık olmasına rağmen, antiretroviral ilaç kombinasyonlarının bulunuşu (HAART, yüksek etkili antiretroviral tedavi) pek çok HIV hastasının normal bir yaşam sürmesini sağlamıştır.

Retrovirüsler konusunda bildiklerimiz, moleküler biyoloji alanındaki gelişmelere paralellik göstererek artmıştır. Ayrıca retrovirüsler moleküler biyolojiye önemli bir araç olan revers transkriptaz enzimini sunmuştur. Revers transkriptaz enzimi ve viral onkogenler konusundaki çalışmalar da hücre büyümesi, farklılaşması ve onkogenezi anlamamızda çok yol gösterici olmuştur.

İnsan retrovirüsleri üç alt aile içerir. ***Oncovirinae*** veya onkovirüs (HTLV-I, HTLV-2, HTLV-5); ***Lentivirinae*** (HIV-1, HIV-2); ve ***Spumavirinae*** (Tablo 64-1). Spumavirüs ilk izole edilen insan retrovirüsüdür ancak hastalık ile ilişkisi gösterilmemiştir. **Endojen retrovirüsler,** kesin parazitlerdir ve entegre halde bulunurlar, vertikal olarak bulaşırlar ve insan kromozomunun %1 kadarını oluştururlar. Viryon oluşturamazlar ama gen dizileri çoğu hayvan türlerinde ve insanlarda gösterilmiştir.

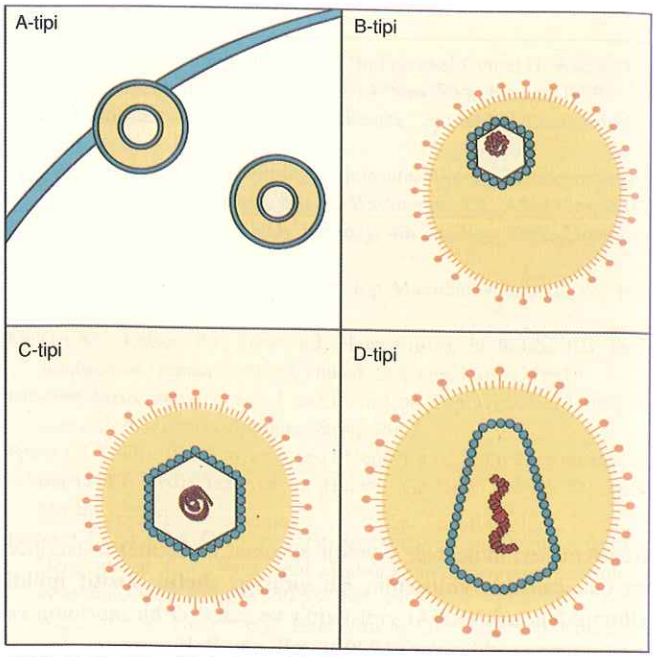
Sınıflandırma

Retrovirüsler, oluşturdukları hastalığa, doku tropizmlerine, konaklarına, viryon morfolojilerine ve genetik yapılarına göre sınıflandırılırlar (Tablo 64-1). Sadece **onkovirüsler**, hedef hücrelerini **transforme eder veya ölümsüzleştirirler**. Retrovirüsler ayrıca elektron mikroskoplardaki görüntülerine dayanarak, kor ve kapsid yapılarına göre A, B, C ve D olarak da sınıflandırılırlar (Şekil 64-1 ve Tablo 64-1). **Lentivirüsler, bağışıklığı baskılayan ve nörolojik hastalıklarla ilişkili yavaş virüslerdir**. Spumavirüsler özel bir sitopatik etkiye yol açarlar ancak henüz klinik hastalığa yol açtıkları bildirilmemiştir. Foamy virüs bu alt ailede yer alır.

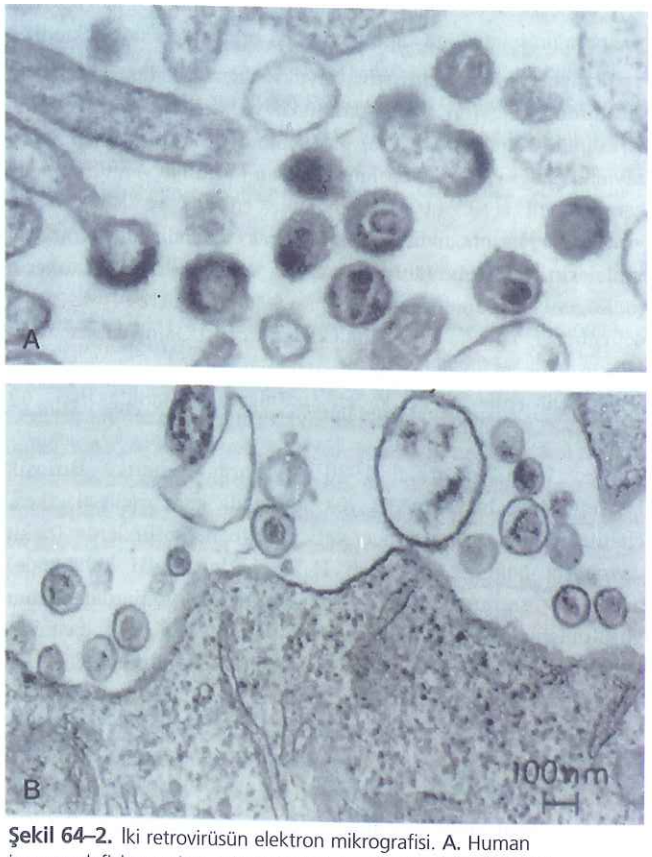
Tablo 64-1. Retrovirüslerin Sınıflandırılması

Altaile	Özellikler	Örnekler
Oncovirinae	Kanser ve nörolojik hastalıklarla ilişkili	—
B	Olgun viryonda dışmerkezli nükleokapsid kor içerir	Mouse mammary tumor virus
C	Olgun viryonda virus merkezi yerleşimli kor içerir	*Human T-lymphotropic (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5) Rous sarcoma virus (tavuklarda)
D	Silindir şeklinde nükleokapsit içerir	Mason-Pfizer monkey virus
Lentivirinae	Hastalık sinsi başlar, nörolojik bozukluk ve bağışıklık yetersizliği yapar, D tipindedirler, silindirik nükleokapsid korları vardır	*Human immunodeficiency virus (HIV-1, HIV-2), visna virus (koyun), caprine arthritis/ encephalitis virus (keçiler)
Spumavirinae	Hastalık oluşturmazlar karakteristik vakuollü sitopatik etki yaparlar	Human foamy virus
Endojen virüsler	İnsan genomuna entegre retrovirüs sekansları içerirler	Human placental virus

**Replikasyonları için ek proteinlere gereksinimleri olduğu için kompleks retrovirüsler olarak da sınıflandırılırlar*



Şekil 64–1. Retrovirüslerin morfolojik olarak sınıflandırılmaları. Nükleokapsid korun şekli ve pozisyonu, virüslerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. A- Olgun B tipine plazma membranından tomurcuklanarak dönüşen immatür intrasitoplazmik B-tipi. C tipi ve D tipi partiküller.



Şekil 64–2. Iki retrovirüsün elektron mikrografisi. A. Human immunodeficiency virus. Viryonlardaki koni şekilli nükleokapsidler görülmekte. B. Human T-leukemia virus. Santral simetrik nükleokapsidle karakterize C-tipi morfoloji gözlenmekte *(Beshe RB: Textbook of Human Virology, 2nd ed. St Louis, 1991).*

Yapı

Retrovirüsler sferik, zarflı RNA virüsleri olup çapları 80-120 nm kadardır (Şekil 64-2 ve Kutu 64-1). Zarf üzerinde viral glikoproteinler yer alır ve bunlar plazma membranından tomurcuklanma sırasında oluşurlar. **Zarf,** elektron yoğun öz içinde yer alan **birbirinin aynı iki pozitif iplikli RNA genomunu kapsayan kapsidi çevreler.** Viryon ayrıca 10 ila 50 kopya **revers transkriptaz ve entegraz enzimlerini** ve **iki hücresel transfer RNA** (tRNA) içerir. Bu tRNA'lar her bir genom kopyasına bazlarla eşleşerek bağlanmış durumdadır ve revers transkriptaz için primer olarak kullanılır. Özün morfolojisi farklı virüslerde çeşitlilik gösterir ve bu özellik retrovirüslerin sınıflandırılmasında kullanılır (Şekil 64-1). HIV özü gövdeli bir koniye benzer (Şekil 64-3).

Retrovirüs genomunun 5′-kepi vardır ve 3′ ucu da poliadenillenmiştir. (Şekil 64-4 ve 64-2). Genom mesajcı RNA (mRNA)'ya benzer ama enfeksiyöz değildir. Genom daha fazla mRNA oluşturacak polimeraz da kodlamaz. **Basit retrovirüslerin**

Kutu 64-1. Retrovirüslerin Temel Özellikleri

Virüs çapı 60-120 nm olan **zarflı** sferik bir viryondur. **Pozitif iplikli iki** RNA ipliği olan kapsidi içerir (HIV ve HTLV için 9 kilobazlık bir genom)

RNA-bağımlı DNA polimeraz **(revers transkriptaz)** ve integraz virüste yer alır.

Virüs reseptörü doku tropizminin ana belirleyicisidir.

Replikasyon provirüs adı verilen bir aracı DNA ile gerçekleşir.

Provirüs konak kromozomunun herhangi bir yerine **entegre olarak** hücresel gen halini alır

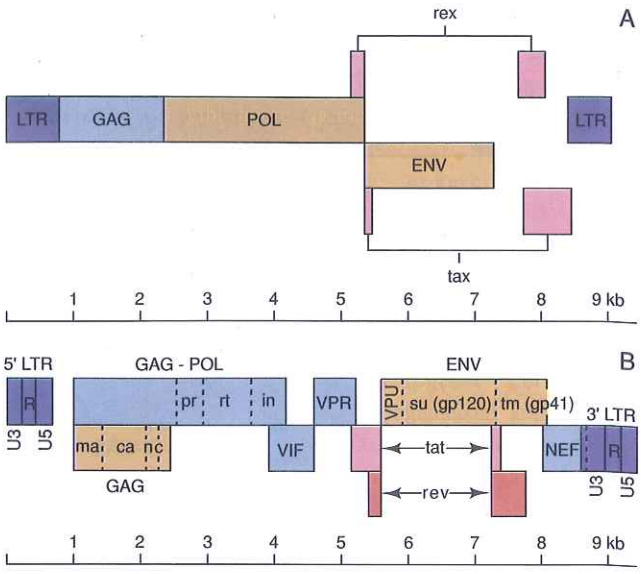
Genomun transkripsiyonu konak transkripsiyon faktörlerinin, genomun long-terminal repeat (LTR)'lerinde yer alan promotör ve hızlandırıcı (enhancer) elementleri ile etkileşimi ile regüle edilir

Basit retrovirüsler, *gag, pol* ve *env* genlerini kodlar. **Kompleks virüsler** ayrıca aksesuar ek genleri de kodlar (*tat, rev, nef, vif, vpu*)

Virüs toplanır ve plasma membranından tomurcuklanır

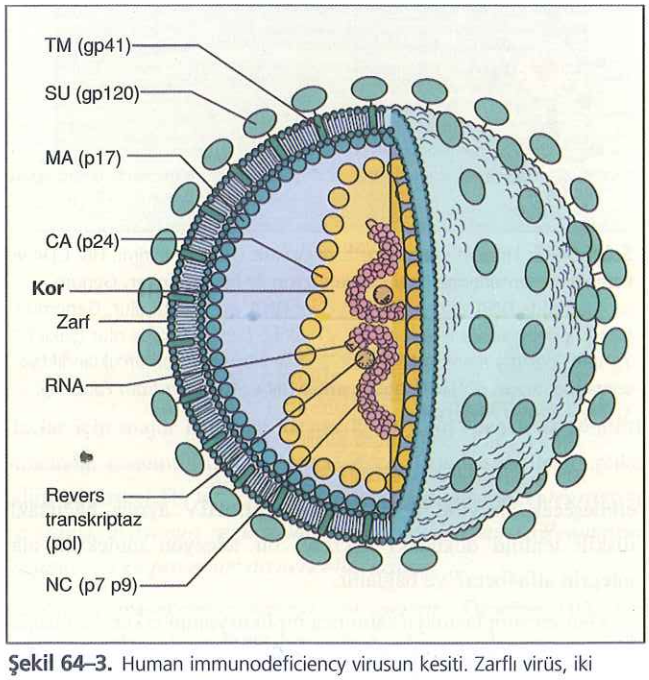
HIV'in son morfogenezinde zarflandıktan sonra gag ve gag-pol polipeptidlerinin proteaz ile parçalanması gerekir.

HIV, human immunodeficiency virus; HTLV, human T-lymphotropic virus



Şekil 64–4. Human retrovirüslerin genomik yapısı **A.** Human T-lymphotropic virus (HTLV-1) **B.** Human immunodeficiency virüs (HIV-1). Genler Tablo 64-2 ve Şekil 64-7 tanımlandığı gibidir. Bu virüslerin diğer genlerinden farklı olarak, HTLV-I'in tax ve rex ve HIV'in de tat ve rev için mesenger RNA oluşumu için iki intronun kesilmesi gerekir. HIV-2'nin de benzer genom haritası vardır. HIV-2'de vpu, vpx olarak adlandırılır. LTR, long terminal repeat. HIV için proteinlerin isimlendirilmesi: ca, kapsid protein; in,integraz; rt, revers transkriptaz; su, yüzey glikoprotein komponenti; tm, transmembran glikoprotein komponent. *(Redrawn from Belshe RB: Textbook of Human Virology, 2nd ed, St Louis,1991).*

genomu, virüsün enzimatik ve yapısal proteinleri için *poliproteinler*i kodlayan *üç majör gen*den oluşur: **gag** (grup spesifik antijen, *kapsid, matriks ve nükleik asit bağlayan proteinler*), **pol** (*polimeraz, proteaz* ve *entegraz*) ve **zarf** (zarf, *glikoproteinler*). Genomun her iki ucunda **uzun tekrarlayan [long terminal repeat (LTR)]** diziler yer almaktadır. LTR dizileri, farklı hücresel transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için kullanılan promotör, hızlandırıcı ve diğer gen dizilerini içerir. Onkojen virüslerde ayrıca büyümeyi regüle eden bir onkogen bulunur. HTLV ve lentivirüsler (HIV dahil) gibi kompleks retrovirüsler ise *çeşitli virülansı arttırıcı proteinleri* kodlarlar ki bu proteinler basit retrovirüslerde olmayan daha kompleks transkripsiyonel olaylara (uçbirleştirme-splicing gibi) yol açarlar.



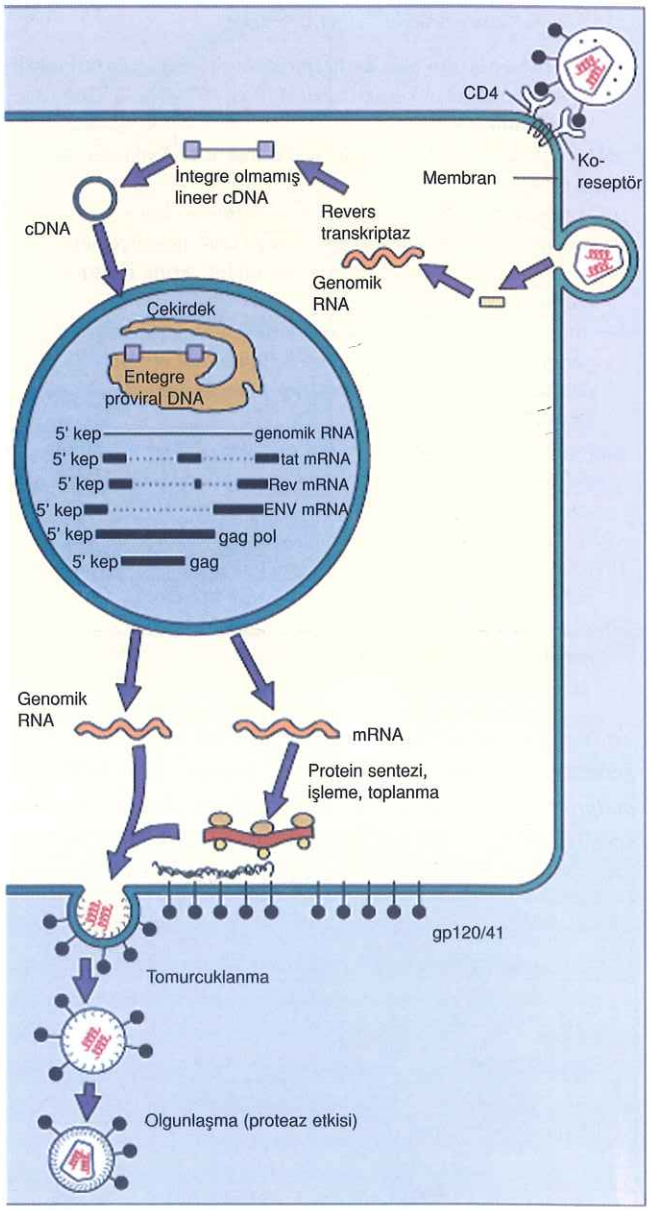
Şekil 64–3. Human immunodeficiency virusun kesiti. Zarflı virüs, iki birbirinin aynı RNA ipliği, RNA polimeraz, integraz ve genoma bağlı iki transfer RNAs (tRNAs) içeren kordan oluşur. Bu yapı, proteinler ve lipit bilayer ile çevrilidir. Zarf üzerinde glikoprotein (gp) 120 ataçman proteini ve gp41 füzyon proteini yer alır *(Redrawn from Gallo RC.Montagnier L:Sci Am 259:41-51,1988)*

Viral glikoproteinler, *env* geni tarafından kodlanan poliproteinin proteolitik parçalanması ile oluşurlar. Glikoproteinlerin büyüklüğü her bir virüs grubu için farklıdır. Örneğin HTLV-1'in gp62 glikoproteini gp46 ve gp21'e parçalanırken, *HIV'in gp160'ı gp41 ve gp120'ye parçalanır*. Bu glikoproteinler viryonun yüzeyinde görülen lolipop benzeri trimer çıkıntılar oluştururlar. Büyük glikoprotein, hücre yüzey reseptörüne bağlandığı için virüsün doku tropizmini sağlar ve nötralizan antikorlar tarafından tanınır. Daha ufak alt ünite olan gp41 lolipopun sapını oluşturur ve hücre füzyonunu sağlar. Gp120 aşırı glikozillenmiştir ve *antijenik yapısı ve reseptör spesifikliği kronik HIV enfeksiyonu sırasında değişebilir*. Bu faktörler virüsün bağışıklık sistemi tarafından temizlenmesini engeller.

Tablo 64-2. Retrovirüs Genleri ve Fonksiyonları

Gen	Virüs	Fonksiyonları
gag	Tümünde	Grup spesifik antijen: kor ve kapsid proteinleri
int	Tümünde	Entegraz
pol	Tümünde	Polimeraz: revers transkriptaz, proteaz, integraz
pro	Tümünde	Proteaz
env	Tümünde	Zarf: glikoproteinler
tax	HTLV	Viral ve hücresel genlerin transaktivasyonu
tat	HTLV- I	Viral ve hücresel genlerin transaktivasyonu
rex	HTLV-I	RNA uçbirleştirmenin (splicing) regulasyonu ve sitoplazmaya eksportunun indüklenmesi
rev	HIV-1	RNA uçbirleştirmenin regulasyonu ve sitoplazmaya eksportunun indüklenmesi
nef	HIV-1	Hücre aktivasyon sinyallerinin değişmesi, AIDS'e ilerleme (gerekli)
vif	HIV-1	Virüs infektivitesi, toplanmanın indüklenmesi, hücresel antiviral proteinleri bloke eder
vpu	HIV-1	Viryonun toplanmasını ve salınımını kolaylaştırma, hücre yüzeyi CD4'leri azaltma
vp r (Vpx)*	HIV-1	Komplementer DNA'nın nükleusa transportu, hücresel büyümeye engel
LTR	Tümünde	Promotör, hızlandırıcı (enhancer) elementler

HIV,human immunodeficiency virus; HTLV, human T-lymphotropic virus; LTR,long-terminal repeat (dizi)
**HIV-2*

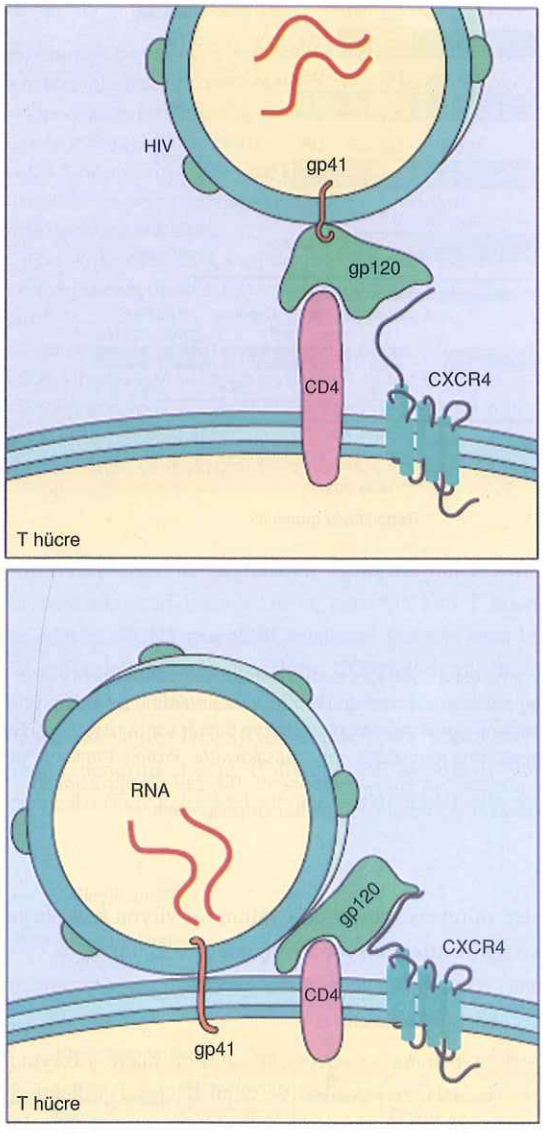


Şekil 64–5. Human immunodeficiency virüs (HIV)'ün evrimi. HIV CD4 ve kemokin reseptörlerine bağlanır ve füzyon ile hücreye girer. Genom sitoplazmada DNA'ya çevrilir ve nükleer DNA'ya entegre olur. Genomun transkripsiyon ve translasyonu HTLV1'inkine benzer şekilde olur (Şekil 64-7). Virüs plazma membranında toplanır ve hücreden tomurcuklandıktan sonra olgunlaşır. cDNA, komplementer DNA *(Redrawn from Fauci AS: Science 239:517-62,1988).*

Replikasyon

İnsan retrovirüslerinden HIV'in replikasyonu, viral glikoprotein çıkıntıların (gp120 ve gp 41 trimerinin) primer reseptör olan **CD4 proteinine** ve yardımcı reseptör olan transmembran G-proteinli kemokin reseptörüne bağlanması ile başlar (Şekil 64-5). Yardımcı reseptör ya **makrofajlarda, periferik veya diğer T hücrelerinde bulunan CCR5** ya da primer olarak T hücrelerinde **(T-tropic)** eksprese olan farklı kemokin reseptörüdür **(CXCR4)** (Şekil 64-6). Kemokinler ufak peptidlerdir ve enflamatuvar yanıtı ve kemotaksisi indüklerler. Az oranda kişiler HIV ile enfeksiyona dirençlidir çünkü bu yardımcı reseptörlerinde mutasyon vardır. Kemokin reseptörüne bağlanma, viral zarf ve hücre plazma membranını birbirine yakınlaştırır ve gp 41'in etkili olmasını ve iki membranın füzyonunu kolaylaştırır. Füzyon aşaması, gp 41 ile etkileşecek antiviral ilaçların hedefidir. HIV ayrıca bağırsakla ilişkili lenfoid dokudaki hücresel bir adezyon molekülü olan integrin alfa4beta7'ye bağlanır.

Genom sitoplazmaya salınınca replikasyonun erken fazı başlar. *pol* geni tarafından kodlanan revers transkriptaz viryondaki tRNA'ları primer olarak kullanır ve **tamamlayıcı**, negatif iplikli DNA **(cDNA)** sentezlenir. Revers transkriptaz, ribonükleaz H gibi de davranır ve bu etkisiyle RNA genomunu parçalar, sonra pozitif DNA ipliğini sentezler (Şekil 64-7) Revers transkriptaz antiviral



Şekil 64–6. Human immunodeficiency virusun hedef hücreye bağlanması *(Redrawn from Balter M:Science 274:1988,1996).*

ilaçlar için majör hedeftir. Viryon DNA'sının (**provirüs**) sentezi sırasında, genomun her iki ucu (U3 ve U5)ndan diziler duplike edilir böylece LTR'ler iki uca da eklenir. Bu işlemle, *entegrasyon ve transkripsiyonun regülasyonu için gerekli olan LTR içindeki hızlandırıcı ve promotör dizileri oluşturulur.*

Revers transkriptaz hataya çok açıktır. Örneğin HIV'den revers transkripsiyon 2000 baz için bir hata ve her genom için yaklaşık 5 hata oluşturur (HIV genomu 9000 baz çiftidir). HIV'in bu genetik değişkenliği bir hastanın enfeksiyonu sırasında yeni virüs suşlarına yol açar. Bu da virüsün patojenitesini değiştirebilir ve bağışık yanıttan kaçışına yol açabilir.

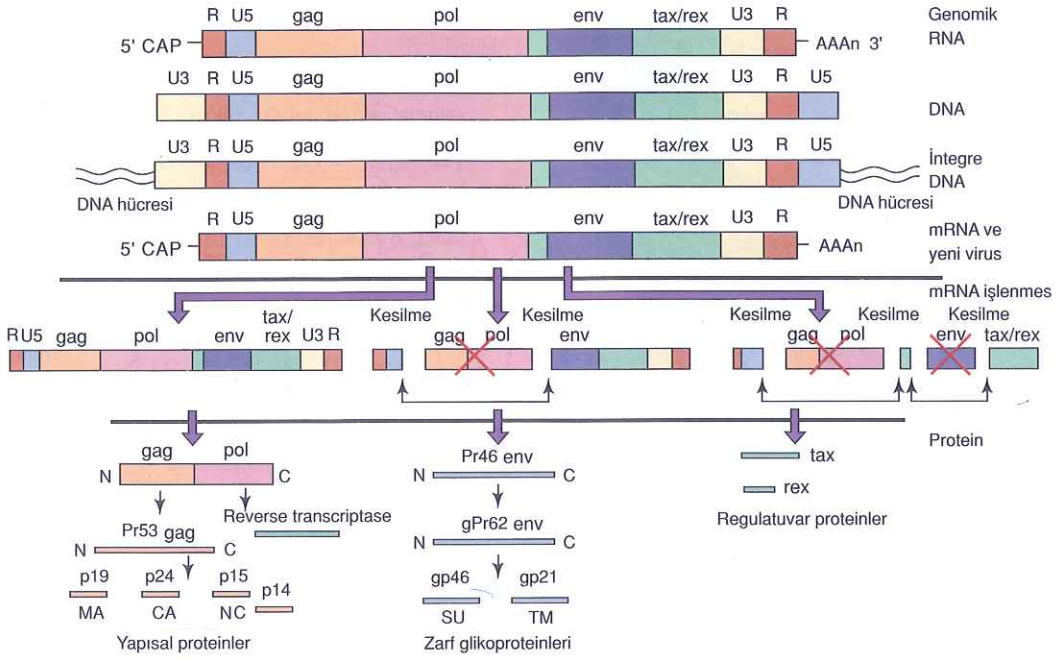
Çift iplikli cDNA, nükleusa aktarılır ve virüs tarafından kodlanan ve viryonda yer alan **entegraz** enzimi ile konak kromozomuna katılır. Entegrasyon hücre büyümesini gerektirir ama HIV ve diğer lentivirüslerin cDNA'sı nükleus ve sitoplazmada entegre olmamış sirküler DNA olarak hücre aktive olana kadar kalabilirler.

Entegre olduktan sonra geç faz başlar ve viral DNA (**provirüs**), konak RNA polimeraz II enzimi ile hücresel genlerle birlikte transkripsiyona uğrar. Genomun transkripsiyonu tüm uzunluktaki RNA'yı oluşturur ve bu basit retrovirüslerde çeşitli mRNA'lar oluşturmak için işlenir ve bunlar gag, gag-pol veya env gen dizilerini içerirler. Genomun tüm uzunluğundaki transkriptleri yeni viryonlarda toplanır.

Provirüs hücresel gen gibi hareket eder ve bu nedenle replikasyonu, viral DNA'nın metilasyon derecesine, hücre üreme hızına, en çok da hücrenin LTR kısımlarında kodlanan enchancer ve promotör bölgelerini tanıma yeteneğine dayanır. Diğer enfeksiyonlarla hücrenin uyarılması (sitokin veya mitojenlerle) transkripsiyon faktörleri oluşturur ve bunlar da LTR'lere bağlanır ve hücre transkripsiyonunu aktive edebilir. Virüs viral onkogen kodluyorsa, hücre büyümesini indükleyebilir ve viral replikasyonu stimüle edebilir. *Bir hücrenin retroviral genomu transkribe edebilme yeteneği bir retrovirüs için konağı ve doku tropizmini belirleyen ana determinanttır.*

HTLV ve HIV kompleks retrovirüslerdir ve iki transkripsiyon fazı geçirirler. İlk erken fazda, HTLV-I viral replikasyonu regüle eden iki protein **tax** ve **rex**'i eksprese eder. Diğer viral mRNA'lardan farklı olarak tax ve rex genleri için mRNA'lar birden fazla uçbirleştirme aşaması geçirir. Rex geni viral mRNA üzerindeki yapıya bağlanan iki protein kodlar ve böylece uçbirleştirmeye engel olur ve mRNA'nın sitoplazmaya transportuna neden olur. Çift uçbirleştirmeli tax/rex mRNA'sı erken (rex'in düşük konsantrasyonunda), yapısal proteinler ise geç eksprese olur (rex'in yüksek konsantrasyonu). Enfeksiyonun ileri evresinde rex selektif olarak büyük miktarda gereken tek uçbirleştirmeli yapısal genlerin ekspresyonunu arttırır. Tax proteini **transkripsiyonel aktivatördür** ve 5' LTR bölgesindeki promotör gen dizisinden viral genomun transkripsiyonunu arttırır. Tax interlökin-2 (IL-2), IL-3, granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör ve IL-2 için reseptör dâhil diğer genleri aktive eder. Bu genlerin aktivasyonu enfekte T hücrelerinin büyümesini stimüle eder.

HIV replikasyonu altı kadar **aksesuar gen** ürünleri ile regüle edilir (Tablo 64-2). **tax** gibi **tat** da viral ve hücresel genlerin transkripsiyonu için transaktivatördür. **rev** de rex proteini gibi viral mRNA'nın sitoplazma içine transportunu regüle ve stimüle eder. **nef** proteini hücre yüzeyinden CD4 ve majör histokompatibilite sınıf I (MHC I) moleküllerinin ekspresyonunu azaltır, T-hücre sinyalizasyon yollarını değiştirir, virüsün sitotoksisitesini regüle eder ve yüksek viral yük için gereklidir. nef



Şekil 64–7. Human T-leukemia virus (HTLV-I) transkripsiyonu ve translasyonu (Benzer ama daha kompleks durum human immunodeficiency virus (HIV) için de geçerli) genomun 5' ucunu kapsar. Tax ve rex genleri mRNA'ları, iki dizinin, gag-pol ve env dizilerinin *(kırmızı X)* eksizyonunu gerektirir. env mRNA'sı dâhil diğer mRNA'lar bir dizinin eksizyonunu gerektirir. Bu mRNA'ların translasyonu poliproteinleri oluşturur ve bunlar sonra parçalanır. Gen isimlendirmesi: *env*, zarf glikoproteini; *gag*, grup antijen geni; *pol*, polimeraz; *rex*, uçbirleştirme regülatörü; *tax*, transaktivatör. Protein isimlendirmesi: *C*, peptidin karboksil ucu; CA, kapsit; MA, matriks; N, amino ucu; NC, nükleokapsid; PR, proteaz; SU, yüzey komponenti; TM, zarf glikoproteininin transmembran komponenti. Kısaltmalar: gp, glikoprotein; gPr, glikolize prekürsör poliprotein; p, protein; PR, prekürsör poliprotein

proteini, enfeksiyonun AIDS'e doğru ilerlemesi için gereklidir. **vif,** toplanmayı ve olgunlaşmayı indükler ve antiviral hücresel bir proteine (APOBEC-3G) bağlanarak cDNA'nın hipermutasyona uğramasına engel olur ve virüsün myeloid ve diğer hücrelerde çoğalmasına yardım eder. **vpu** hücre yüzeyinin CD4 ekspresyonunu azaltır ve viryon salınımını artırır. **vpr** (HIV-2 de vpx) cDNA'nın nükleus içine transportunda önemlidir ve ayrıca makrofajlar gibi büyümeyen hücrelerde virüs replikasyonu için önemlidir. vpr, hücreleri büyüme siklusunun G2 fazında tutar ki bu HIV replikasyonu için optimal durumdur. Hücre HIV replikasyonunu kontrol eder ve T hücresinin bir sitokin, mitojen ya da antijenle aktivasyonu da virüs replikasyonunu stimüle eder.

gag, gag-pol ve env mRNA'larından okunan proteinler, poliprotein olarak sentezlenirler ve sonunda fonksiyonel proteinlere parçalanırlar (Şekil 64-7). Önce viral glikoproteinler sentezlenir, daha sonra da glikozilasyona uğrar ve endoplazmik retikulum ve Golgi aparatında işleme tabi tutulurlar. Bu glikoproteinler membrana tutunur ve viral ataçman proteinin hücre dışı alt ünitelerine parçalanırlar ve trimer oluşturup plazma membranına göç ederler.

gag ve gag-pol poliproteinleri asilasyona uğrar ve sonra zarf glikoproteini taşıyan plazma membranına bağlanırlar. Genomun iki kopyası ile hücresel transfer RNA molekülleri viryonun tomurcuklanmasını stimüle eder. Zarf ile kaplanma ve hücreden salınmadan sonra viral proteaz, gag ve gag-pol poliproteinlerini parçalar ve revers transkriptaz salınır ve viryon özü oluşur. Tüm bu komponentler viryonun içindedir. Enfeksiyöz viryonun oluşması için bu proteaz aşaması gereklidir ve bu aşama antiviral ilaçların başlıca hedefidir.

Zarfla kaplanma ve retrovirüs salınımı hücre yüzeyinde olur. HIV zarfı, MHC molekülleri de dâhil hücresel proteinleri içerir. Retrovirüs replikasyonu ve tomurcuklanma sonucunda hücrenin ölmesi şart değildir. HIV bir hücreden diğerine çok nükleuslu dev hücreler ve sinsityum oluşturarak da yayılır. Sinsityumlar frajildir ve oluşmaları virüsün sitolitik aktivitesini arttırır.

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

Patogenez ve Bağışıklık

HIV'in oluşturduğu hastalıkta ve patogenezde ana belirleyici, **CD4 eksprese eden T hücreleri ve makrofajlara karşı virüsün gösterdiği tropizmdir** (Kutu 64-2 ve Şekil 64-8). HIV'in neden olduğu immunosüpresyon (AIDS), bağışıklık sisteminin yardımcı ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) fonksiyonu taşıyan CD4 T hücre sayısındaki azalmadan kaynaklanır.

Cinsel temas sırasında HIV mukozal yüzeye bulaşır ve buradan içeri girerek hızla mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) hücrelerini enfekte eder. Enfeksiyonun başlangıç aşamaları, M-tropik virüsler tarafından yürütülür. Bunlar, CD4 ve CCR5

Kutu 64-2. HIV'in Hastalık Oluşturma Mekanizmaları

Human immunodeficiency virus, primer olarak CD4 T hücrelerini ve makrofaj serisi hücreleri enfekte eder (monosit, makrofaj, akciğerin alveolar makrofajları, cildin dendritik hücreleri, beyinin mikroglial hücreleri)

Virüs CD4 T hücrelerinin litik enfeksiyonuna ve makrofaj serisi hücrelerin ise persistan düşük düzeydeki produktif enfeksiyonuna yol açar.

Virüs, yüksek düzeyde CD4 antijeni eksprese eden hücreler ile (T hücreleri) sinsityum oluşturur; sonunda hücre lizisi meydana gelir

Virüs T-hücre ve makrofaj fonksiyonlarını bozar.

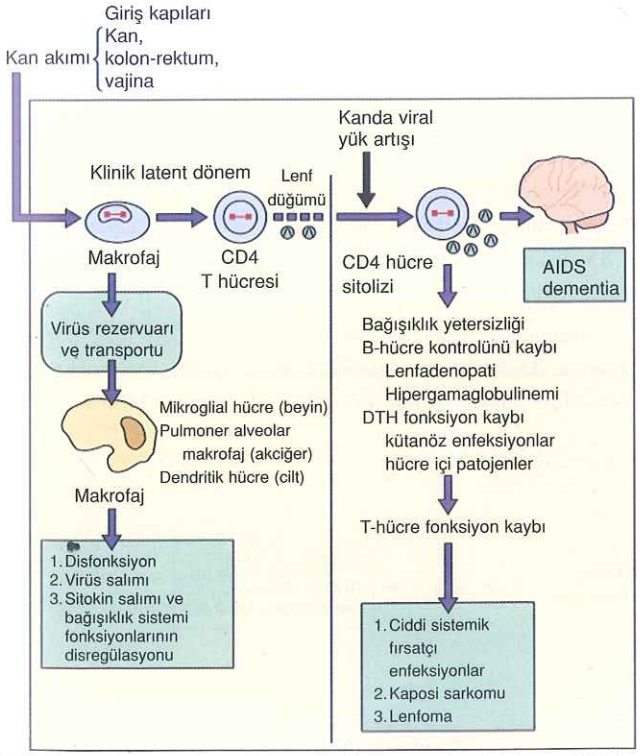
Virüs CD4 T hücre sayısını azaltır ve CD8 T hücrelerinin ve makrofajların fonksiyonlarının yardımcı-hücreler tarafından kontrolünü bozar

CD8 T hücre sayısı ve makrofaj fonksiyonları azalır

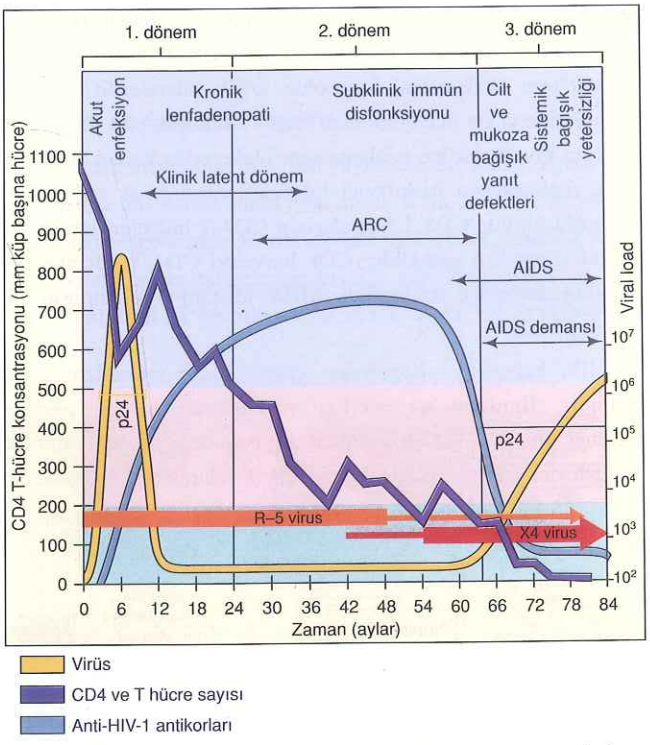
kemokin reseptörlerine bağlanarak dendritik hücreleri, diğer monosit-makrofaj seri hücrelerini ve periferik kan T hücrelerini enfekte ederler. CCR5 reseptörü açısından yetersiz olan bireyler HIV ile enfeksiyona daha dirençlidir. CCR5 antiviral ilaçlar için hedef yapılardır. HIV CD4 T hücrelerinin enfeksiyonunu kolaylaştırmak için, DH-SIGN denilen bir lektin molekülü aracılığıyla dendritik hücre (foliküler DH'ler dâhil) yüzeyine bağlanır ve üzerinde kalır. Makrofajlar ve DH'ler HIV ile persistan şekilde enfekte olurlar ve böylece ana rezervuar görevi görürler ve HIV'in yayılmasında ana aracıdırlar (Truva atı). gp120'yi kodlayan *env* geninde meydana gelen mutasyonla virüs tropizmi M-tropik (R5) den T-tropik (X4) virüse değişir. T-tropik virüsün gp120'si CD4 ve CXCR4 kemokin reseptörüne bağlanır. Bazı virüsler iki reseptörü de (R5X4) kullanır. CXCR4'ü tercih yönündeki reseptör değişimi geç oluşur ve hastalığın ilerlemesi ile korelasyon içindedir.

CD4 T hücre sayısındaki azalma, direkt olarak HIV ile indüklenen sitolizden, sitotoksik T hücrelerinin indüklediği immün sitolizden veya büyük miktardaki HIV antijenine karşı kronik aktivasyondan (T hücrelerinde hızlı terminal farklılaşmaya ve ölüme yol açabilir) kaynaklanabilmektedir. CCR5 eksprese eden T hücrelerinin hedef alınması sonucu bağırsak ile ilişkili CD4 T hücre lenfoid dokusu azalır. AIDS semptomlarının gelişmesi, kana artan miktarda virüs salınımı, T-tropik virüs sayısında artış, CD4 T hücrelerinde azalma, yardımcı fonksiyonun eksikliğine bağlı olarak total T hücre sayısında (CD3 taşıyan hücreler) azalma ile ilişki gösterir (Şekil 64-9).

HIV, enfekte T hücresini öldürebilen çeşitli sitopatolojik etkileri de indükler (Tablo 64-3). Bunlar, viral genomun sirküler DNA kopyasının toplanması, plazma membranının permeabilitesinin artması, sinsityum oluşumu ve apopitoz



Şekil 64–8. Human immunodeficiency virus (HIV) patogenezi. HIV, CD4 T lenfositlerinin litik ve latent enfeksiyonuna ve monosit-makrofaj ailesi hücrelerinin persistan enfeksiyonuna yol açar ve nöron fonksiyonunu bozar. Bunların sonucu, bağışıklık yetersizliği-(AIDS) ne bağlı demans, gecikmiş tip aşırı duyarlılık-DTH'dır *(Fauci AS:Science 239:617-622,1988).*



Şekil 64–9. Human immunodeficiency virus-(HIV) hastalığının evreleri. Klinik olarak uzun latent bir dönem, başlangıçtaki mononükleoz benzeri tabloyu takip eder. Başlangıç enfeksiyonu R5-M-tropik virüslerledir. Bunu X4-T-tropik virüsler takip eder. CD4 T hücrelerindeki düşüş latent dönemde bile devam eder ve fırsatçı enfeksiyonlara yol açar. HIV hastalığı evrelerini, CD4 T hücre düzeyleri ve fırsatçı enfeksiyonlar belirler. ARC, AIDS-ilişkili kompleks *(Redfield RR, Buske DS:Sci Am 259:90-98, 1988,1996'da güncellendi)*

Tablo 64-3. Bağışık Yanıttan HIV'in Kaçma Yolları

Özellik	Fonksiyon
Lenfosit ve makrofajların enfeksiyonu	Bağışık yanıtın ana elemanlarının inaktivasyonu
CD4 yardımcı hücre inaktivasyonu	Bağışıklık sistemi ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık aktivatör kaybı
Gp120de antijenik drift	Antikordan kaçma
Gp120nin ağır glikolizasyonu	Antikordan kaçma

(programlı hücre ölümü)un indüklenmesidir. HIV'in hedef hücreyi rölatif öldürme yeteneği, hücrenin eksprese ettiği CD4 miktarı ile korelasyon gösterir. Makrofajlar HIV'in sitolitik etkisinden korunabilir çünkü T hücrelerine göre daha az CD4 eksprese ederler. HIV'in aksesuar proteinleri, replikasyon ve virülans için önemlidir. nef proteini HIV enfeksiyonunun AIDS'e ilerlemesi için önemlidir. Nef'in doğal mutantları ile enfekte kişiler ve nef içermeyen maymun immün yetmezlik virüs mutantları ile enfekte primatlar beklenilen sürenin üzerinde yaşarlar.

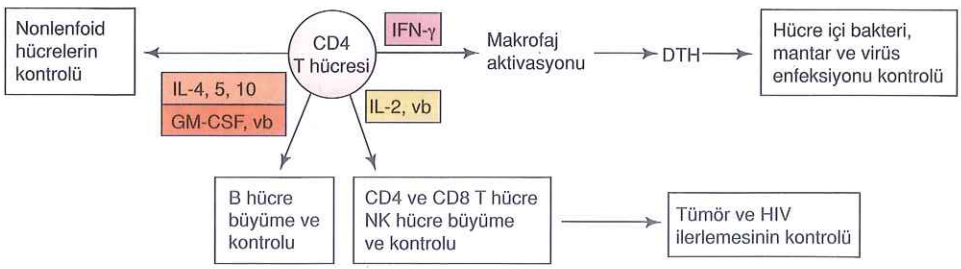
HIV'e karşı bağışık yanıt, viral enfeksiyonu sınırlar fakat aynı zamanda patogeneze de katkıda bulunur. gp120'ye karşı oluşan nötralizan antikorlar antikora bağımlı hücresel sitotoksik yanıta yol açar. Antikorla kaplı virüsler halen enfeksiyözdür ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. CD8 T hücreleri, HIV hastalığının ilerlemesini kontrolde kritik hücrelerdir. CD8 T hücreleri, enfekte hücreleri, hem direkt sitotoksik etki ile hem de virüsün koreseptörüne bağlanmasını bloke eden kemokinler gibi viral replikasyonu baskılayıcı faktörleri oluşturarak öldürebilir. Bununla birlikte CD8 T hücrelerinin CD4 T hücreleri tarafından aktive edilmeleri gereklidir, CD8 hücreleri CD4 T hücreleri ile birlikte azalır ve azalmaları AIDS hastalığı gelişiminin bir göstergesidir.

HIV, bağışıklık sisteminden çeşitli kaçış mekanizmalarına sahiptir. Bunların en etkilisi virüsün mutasyona uğrama yeteneğidir ve bu şekilde antijenik yapısını değiştirerek antikorun temizleyici etkisinden kaçabilir. CD4 T hücrelerini hedef aldığı için tüm bağışıklık sistemini zayıflatabilir. Makrofajların ve istirahattaki CD4 T hücrelerinin persistan enfeksiyonu virüsün, immün-muaf hücrelerde ve dokularda devamlılığını sağlar (örneğin santral sinir sistemi ve genital organlar) (Tablo 64-3).

HIV hastalığının seyri, CD4 hücre sayısındaki azalma ve kandaki virüs miktarı ile paralellik gösterir (Şekil 64-9). Cinsel temasla bulaşı takiben HIV bağırsakla ilişkili lenfoid dokudaki (GALT) CD4 T hücrelerini enfekte eder ve tüketir. Enfeksiyonun akut fazı sırasında patlama tarzında bir virüs üretimi (plazmanın ml'sinde 10^7 partikül) söz konusudur. T hücre proliferasyonu ve enfekte lenfoid ve myeloid hücrelere yanıt, mononükleoz benzeri sendroma yol açar. Klinik latent dönemde kandaki virüs düzeyi düşüş gösterir fakat lenf düğümlerinde viral replikasyon devam eder. Virüs makrofaj ve dinlenmekte olan T hücrelerinde de latent kalır. Hastalığın geç evresinde kandaki virüs düzeyi artar, CD4 düzeyleri anlamlı derecede düşer, CD8 düzeyleri de düşer, T-tropik virüsler artar, lenf düğümü yapısı harap olur, hastanın bağışıklık sistemi baskılanır.

CD4 yardımcı T hücrelerinin bağışık yanıt ve DTH'nin başlatılmasındaki kritik rolü, HIV enfeksiyonunun yol açtığı immünite kayıplarının kapsamı ile ortaya konulmuştur (Şekil 64-10). Aktive CD4 T hücreleri, makrofajları, diğer T hücrelerini, B hücrelerini ve doğal katil hücreleri aktive etmek için gerekli sitokinleri salarak bağışık yanıtı başlatırlar. CD4 T hücre sayısı az iken ya da nonfonksiyonel iken (CD4 hücre sayısı 200/μl'nin altında iken) antijene özgü bağışık yanıt (özellikle hücresel bağışık yanıt) yetersizdir ve humoral yanıt da kontrolsüzdür. Makrofajların ve DTH'nin aktivasyonundan sorumlu CD4 T hücrelerinin kaybı, AIDS için karakteristik çok sayıda fırsatçı enfeksiyonun gelişmesine yol açar (mantar, hücre içi bakteri gibi). Sayılarındaki azalma ve CD8 T hücrelerini aktive edememelerinden ötürü, JC poliomavirüs progressif multifokal lökoensefalopati (PML), HSV, VZV, CMV enfeksiyonları, hatta EBV-ilişkili lenfoma ve HHV-8 ilişkili Kaposi sarkomu gibi latent enfeksiyonların tekrarlama potansiyeli artar.

İmmunodepresyona ek olarak, HIV ayrıca nörolojik anormalliklere de yol açar. Mikroglial hücreler ve makrofajlar, beyindeki HIV ile enfekte başlıca hücre tipleridir. Enfekte



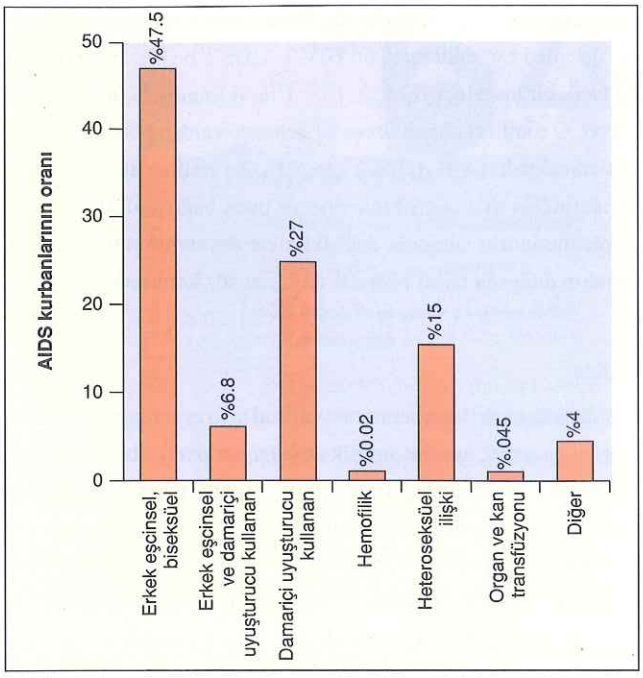
Şekil 64–10. CD4 T hücrelerinin, hücre içi patojenlere karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) yanıtı ve çözünebilir faktörlerin salınımını ayarlayarak bağışık yanıtın regülasyonunda önemli kritik rolleri vardır. Human immunodeficiency virusun yol açtığı CD4 T hücre kaybı özellikle DTH yanıtlarında ve bağışıklık yanıtının lenfokin kontrolünde olmak üzere gösterilen fonksiyonlarda kayıplara yol açar.

monositler ve mikroglial hücreler, beyinde enflamatuvar yanıta ve nöron ölümüne yol açacak nörotoksik maddeler ve kemotaktik maddeler salgılarlar. İmmunosüpresyon da ayrıca kişiyi fırsatçı beyin enfeksiyonları açısından riske sokar.

Epidemiyoloji

AIDS ilk önce ABD'de eşcinsellerde tanımlanmıştı ancak daha sonra toplumun her katmanında epidemik boyutta yayılmıştır (Kutu 64-3). 2006'da her yıl 6.6 milyon yeni HIV enfeksiyonunun oluştuğu ve AIDS'e bağlı ölüm sayısının yılda 3.5 milyon olduğu tahmin edilmişti [Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) ve Dünya sağlık örgütüne göre (WHO)] (Şekil 64-11 ve 64-12).

HIV'in bir maymun immün yetmezlik virüsünden kaynaklandığı düşünülmüş ve genetik olarak en çok şempanze virüsüne yakın bulunmuştur. Gerçekte HIV-2 simian immunodeficiency virüse yakındır. İlk insan enfeksiyonları 1930'larda Afrika'da oluştu ancak fark edilmedi. 1960'lardan sonra insanların şehirlere göçü virüsü merkezlere taşıdı ve seks işçiliğinin kültürel kabulü HIV ile enfeksiyonun toplumda yayılmasını kolaylaştırdı.



Şekil 64–11. 2005 Aralık ayında ABD'de Kazanılmış Bağışıklık Yetmezlik sendromu (AIDS) istatistikleri. AIDS olgu oranları, erkek, kadın ve 13 yaşın altı çocuklar için temas kategorisine göre sunulmuştur. Afrika ve dünyanın diğer yerlerinden farklı olarak ABD'de erkek eşcinseller hastalığa maruz kalan en büyük grup. Yine de damar içi uyuşturu kullanan ve heteroseksüel erkekler artmakta *(CDCden web'deki HIV/AIDS sürveyan raporundan: http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/basic.htm.exposure)*

Kutu 64-3. HIV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Zarflı virüs kolay inaktive olur ve vücut sıvılarında bulaşmalı.
Uzun prodrom dönemine sahip bir hastalık
Semptomlar gelişmeden virüs atılabilir

Bulaşma

Virüs kan, semen ve vajinal sekresyonlarda var
Bulaşma yolları için tablo 64-4' bakın

Kimler Risk Altındadır?

Damar içi uyuşturucu kullananlar, çok eşli cinsel aktif kişiler (eşcinsel, heteroseksüel), seks işçileri, HIV ile enfekte anneden doğan bebekler
1985 öncesi kan ve transplant alıcıları, hemofilikler (tarama programı öncesi)

Coğrafya/Mevsimsel Özellik

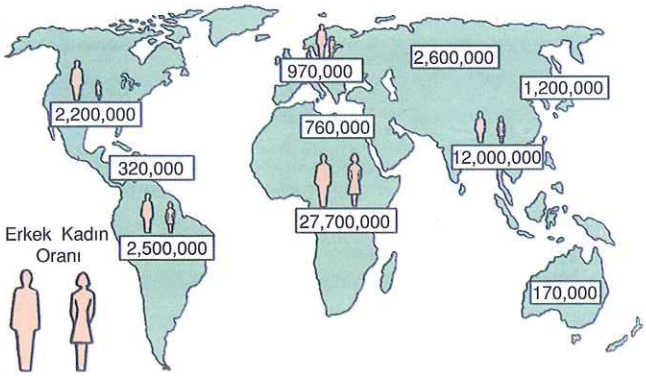
Tüm dünyada epidemi yayılıyor
Mevsimsel dağılım söz konusu değil

Kontrol Yolları

Antiviral ilaçlar hastalığın ilerlemesini sınırlar
Önlem ve tedavi için aşı deneme aşamasında
Güvenli tek eşli cinsel yaşam yayılımı sınırlar
Steril enjeksiyon kullanılmalı
Transfüzyon, organ transplantasyonu ve hemofiliklerde kullanılacak pıhtılaşma faktörlerinin hazırlanmasında tarama programları kullanılmalı

Subtipler ve Coğrafik Yayılım

HIV-1 enfeksiyonu tüm dünyada yayılmaktadır. AIDS olgularının çoğu Sahra altı Afrika'sında olup ancak Asya, ABD ve dünyanın geri kalan bölgelerinde de artmaktadır (Şekil 64-12). HIV-2 ABD ve dünyanın diğer bölgelerine kıyasla Afrika'da (özellikle Batı Afrika'da) daha sık görülmektedir. Afrika'da HIV-1 ve HIV-2'nin



Şekil 64–12. 2006 yılı sonunda tahmini human immunodeficiency virus (HIV) ile enfekte kişi sayısı. 2006 da yaklaşık 47 milyon erişkinin enfekte olduğu, 6.6 milyon yeni enfeksiyon, 3.5 milyon ölüm olduğu tahmin edilmekte. Enfeksiyon hızı dünyanın farklı bölgelerinde çeşitlilik göstermekte. En yüksek hız sahra altı Afrika'sında (*AIDS epidemic update 2006 on-line. http://data.unaids.org/pub/Epireport/2006/12-Maps_2006_Epiupdate_eng.pdf'den modifiye edilmiştir.)*

ana bulaş yolu heteroseksüel ilişki olup kadın ve erkek bu virüslerden eşit etkilenmiştir. HIV-2 AIDS'e benzer fakat daha az şiddetli bir hastalığa yol açar. HIV-1'in M (main), N (non-M, non-O) ve O (outlier) olmak üzere üç genotipi vardır. M'nin 11 alt tipi bulunmaktadır (A-K) (HIV-2 için A-F). Bu sınıflamalar *env* ve *gag* genlerindeki dizi değişikliklerine ve buna bağlı gp120 ve kapsid proteinlerindeki antijenik değişikliklere dayanmaktadır. Farklı alt tiplerin dünyada farklı coğrafik dağılımı söz konusudur.

Bulaş

Enfekte kişilerin **kan, semen ve vajinal sekresyonlarında** HIV'in varlığı ve **uzun, asemptomatik enfeksiyon periyodu**, cinsel yolla ve kontamine kan ve kan ürünleriyle hastalığın yayılmasını kolaylaştırıcı faktörlerdir (Tablo 64-4). Fetüs ve yenidoğan, enfekte anneden virüsü alır. HIV yakın temas, dokunmak, sarılmak, öpmek, öksürmek, hapşırmak, böcek ısırıkları, su, yiyecek, mutfak eşyaları, tuvaletler, yüzme havuzları veya halk banyolarından bulaşmaz.

Yüksek Risk Altındaki Popülasyonlar

Cinsel yönden aktif kişiler (eşcinseller ve heteroseksüeller), damar içi ilaç kullananlar ve cinsel eşleri ve HIV-pozitif anneden doğan yenidoğanlar HIV enfeksiyonu için yüksek risk altında bulunmaktadır. Siyah ırk ve hispanikler (ABD'de genellikle İspanyol ve Latin ırkından olanlar) HIV pozitif popülasyonda yüksek oranlarda bulunmaktadır.

Belirtildiği gibi, AIDS ilk olarak genç, rasgele cinsel ilişkide bulunan, eşcinsel erkeklerde tanımlanmış ve hâlâ bu grupta yaygın olarak bulunmaktadır. Anal ilişki viral bulaşın etkili bir yoludur. Fakat vajinal yolla heteroseksüel bulaş ve damariçi uyuşturucu kullanımı, HIV'in daha geniş nüfusta yayılmasında daha önemli bir yol olmuştur. Uyuşturucu bağımlılarındaki HIV prevalansının başlıca nedeni, ortak uyuşturucu kullanılan yerlerde genel bir davranış olan kontamine şırıngaların birlikte kullanımıdır. Sadece New York'ta damar içi ilaç kullananların %80'inden fazlası HIV antikoru pozitif olup, bu insanlar heteroseksüel ve konjenital bulaşın en büyük kaynağını oluşturmaktadır. Dövme iğneleri ve kontamine mürekkepler HIV'in bulaşabileceği diğer potansiyel yollardır.

1985 öncesi kan transfüzyonu, organ transplantasyonu yapılan veya kan havuzlarından pıhtılaşma faktörlerini alan hemofili hastaları, HIV enfeksiyonu için yüksek risk içindeydiler. HIV birçok ülkede, ortak kullanılan veya yeterli şekilde sterilize edilmeyen iğneleri ve malzemeleri kullanan sağlık personeli tarafından yayılmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde ve diğer yerlerde kan ürünlerinin ve transplant dokuların düzenli taranması, HIV'in kan transfüzyonlarında bulaş tehlikesini pratik olarak elimine etmiştir (Şekil 64-12). Faktörlerin uzun ısıtma gibi virüsü öldürme işlemine tabi tutulmasından veya genetik olarak işlenmiş proteinlerin kullanımından sonra pıhtılaşma faktörlerini kullanan hemofili hastaları için risk azalmıştır.

Sağlık personeli, kaza ile iğne batması veya deri ve mukoza yaralarının kontamine kan ile teması nedeniyle HIV enfeksiyonu bakımından risk altındadırlar. Ancak iğne yaralanması mağdurlarında yapılan çalışmalarda HIV pozitif kana maruz kalanların %1'inden daha azında serokonversiyonun olduğu gösterilmiştir.

Tablo 64-4. HIV Enfeksiyonunun Bulaşı

Yollar	Spesifik Bulaş
Bilinen Bulaş Yolları	
Kana inokulasyon	Kan ve kan ürünleri transfüzyonu
	İntravenöz ilaç kullananlarda iğne paylaşımı
	Sağlık çalışanında iğne, açık yara ve muköz membrana maruziyet
	Dövme iğneleri
Cinsel bulaş	Anal ve vajinal ilişki
Perinatal bulaş	İntrauterin bulaş
	Peripartum bulaş
	Anne sütü
Bulaş Olmayan Yollar	
Yakın kişisel temas	Ev içindeki kişiler
	Kana maruz kalmayan sağlık çalışanları

Klinik Sendromlar

AIDS dünyada en çok yıkım yapan epidemidir. HIV'le enfekte kişilerin çoğunluğu semptomatik olacaktır ve bunların çoğu tedavi edilmezlerse hastalığa karşı yenik düşeceklerdir. HIV hastalığı asemptomatik nonspesifik hastalıktan **AIDS** (Klinik Olgu 64-1, şekil 64-9) denilen derin immunsupresyona kadar ilerleyebilir. AIDS ile ilgili hastalıklar genelde fırsatçı enfeksiyonlar, kanserler ve santral sinir sisteminde HIV'in direkt etkilerini içermektedir. (Tablo 64-5) Nadir de olsa uzun süreli yaşayan vakalar da vardır. Bunun nedeni fonksiyonel nef proteini olmayan HIV suşlarıyla olan enfeksiyondur. Virüs için gerekli kemokin koreseptörünün ekspresyon eksikliği de virüse karşı direnç sağlamaktadır.

HIV enfeksiyonunu takiben ilk semptomlar (akut faz, enfeksiyondan 2-4 hafta sonra) aseptik menenjit bulguları olabilir veya enfeksiyondan 3 hafta sonra başlayan döküntü (Kutu 64-4) ile seyreden influenza veya enfeksiyöz mononükleoza

Klinik Olgu 64–1. Bir Erken HIV-AIDS Vakası

Elliott ve ark.ları (Ann Int Med 98:290-293,1983) 1981 Haziranında dizüri, ateş, döküntü, gece terlemeleri, bitkinlik, dispne, beyaz balgamlı öksürük, anoreksia ve 8 kilo kaybı şikayetiyle gelen 27 yaşındaki bir erkek hastayı bildirmiştir. Hasta, geçmiş 7 yıl içinde hemofili tedavisi için 4 kez aylık faktör VIII tedavisi almıştır. HIV enfeksiyonu için başka bir risk faktörü yoktur. Ağustos'ta göğüs grafisinde akciğer infiltrasyonları görülmüş, Eylül'de yapılan kan test sonuçları: hemoglobin 10.7g/dl, lökositler 4200/mm^3, %50'si polimorf nüveli lökosit, %2 bant formu, %36 lenfosit, %12 monosit. CMV, EBV, toksoplazma, HbsAg ve HBc IgG antikoru pozitif idi. Tüberkülin, kabakulak ve Kandida deri testlerinde yanıtsızlık bir immün yetmezliği düşündürdü. Transbronkiyal akciğer biyopsi örneğinde metanamin gümüş boyasıyla Pneumocystis jirovecii varlığı saptanmasıyla oral trimetoprim sulfametaksazol tedavisine başlandı. Candida albicans'ın tetiklediği aft epizotları nedeni ile ketokanazol tedavisi eklendi. Mayıs 1982 de 2100/mm^3 lökosit ve sadece %11 lenfosit ile gelişen splenomegali ve lenfadenopati ile hastaneye yatırıldı. Aynı zamanda Mycobacterium avium intracellulare kemik iliği, lenf nodları ve granulomlarda saptandı ve total lenfosit 448/mm^3 idi (normali 2668/mm^3). Bu seviye mitojen stimulasyonuna yanıt vermeye yeterli değildi. Haziran 1982'de total lenfosit sayısı 220/mm^3 olup 45/mm^3 CD-3 pozitif T hücreleri (normal değerleri sırasıyla 1725, 64) ve CD4/CD8 oranı 1:4 (normali 2.2:1) idi. Hasta kötüleşti ve 1982 Eylül sonunda hayatını kaybetti. Akciğer ve karaciğerden *sitomegalovirüs*, çoğu doku örneğinden de *M. avium intracellulare* izole edildi. 1981 de AIDS yeni tanımlanan bir hastalık idi ve HIV daha keşfedilmemişti. Monoklonal antikorlar ve immunofenotiplendirme yeni teknolojiler idi. Hasta rutin kan taramalarının yapılmadığı zamanda faktör VIII konsantrasyonundan HIV enfeksiyonunu almıştı.

Tablo 64-5. AIDS'in İndikatör Hastalıkları

Enfeksiyon	Hastalık
Fırsatçı enfeksiyonlar	
Protozoal	Beyin tokzoplasmozisi
	İshalle seyreden kriptosporidiyazis
	İshalle seyreden izosporiyazis
Fungal	Özafagus, trakea ve akciğerlerde kandidiyazis
	Pneumocystis jirovecii (önceki ismiyle *Pneumocystis carinii*) pnömonisi
	Kriptokokkozis (ekstrapulmoner)
	Histoplazmozis (yaygın)
	Koksidiyoidomikozis (yaygın)
Viral	Sitomegalovirüs hastalığı
	Herpes simpleks virüs enfeksiyonu (ısrarcı veya yaygın)
	Progresif multifokal lökoensefalopati
	Epstein Barr virüse bağlı 'Hairy lökoplaki'
Bakteriyel	Mycobacterium avium intracellulare complex (yaygın)
	Herhangi bir atipik mikobakteri hastalığı
	Ekstrapulmoner tüberküloz
	Salmonella septisemisi (tekrarlayan)
	Piyojenik bakteriyel enfeksiyonlar (çok sayıda veya tekrarlayan)
Fırsatçı neoplaziler	Kaposi sarkomu
	Beynin primer lenfoması
	Diğer non-Hodgkin lenfomalar
Diğer	HIV tükenmişlik sendromu
	HIV ensefalopatisi
	Lenfoid interstisyel pnömonisi

Belshe RB: Textbook of Virology,2nd ed. St. Louis, Mosby,1991'den modifiye edilmiştir.
HIV. insan immün yetmezlik virüsü
Centers for Disease Control and Prevention kriterine göre kazanılmış immün yetmezlik sendromu tanımlayan HIV enfeksiyonunun belirtileri

benzeyebilir. Semptomlar, mononükleozdaki gibi lenfoid hücrelerin enfeksiyonunun geniş bir şekilde yayılması sonucu tetiklenen immün cevaplardan kaynaklanmaktadır. Bu semptomlar spontane olarak 2-3 haftada kendiliğinden azalmakta ve asemptomatik enfeksiyon veya yıllarca süregelen genel lenfadenopati dönemi ile devam edebilmektedir. Bu periyot süresince lenf düğümlerinde virüs replike olmaktadır.

CD4 T hücreleri, aktive makrofajlar, CD8 T hücreleri ve DTH yanıtları ile kontrol edilen fırsatçı patojenlere (örneğin mayalar, herpesler, diğer DNA virüsleri veya hücre içi bakteriler) karşı duyarlılığın artması bağışık yanıtın kötüleştiğini göstermektedir. Semptomların başlaması, CD4 T hücre sayısının 450/µl'nin altına düşmesi, virüs miktarındaki artış (PCR gibi nükleik asit amplifikasyon teknikler ile belirlenen) ve kandaki protein p24 ile ilişkilidir. CD4 T hücre sayısı 200/µl'den daha az olduğunda (çoğunlukla 50/µl veya tespit edilemeyen) ve viral yük 75000

Kutu 64-4. HIV İnfeksiyonunun Antiviral İlaçları

Nükleozid Analoğu Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)

Azidothymidine (AZT) (Zidovudine/Retrovir)
Dideoxycytidine (ddC) (Zalcitabine)
Dideoxyinosine (ddI) (Didanosine)
d4T (Stavudine)
3TC (Lamivudine)
Tenofovir disoproxil fumarate (adenosine class) (Viread)
ABC (Abacavir)
FTC (Emtricitabine (Emtriva))

Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

Nevirapine (Viramune)
Delavirdine (Rescriptor)
Efavirenz (Sustiva)

Proteaz İnhibitörleri (PI)

Saquinavir
Tipranavir
Darunavir
Ritonavir (Norvir)
Indinavir (Crixivan)
Lopinavir (Kaletra)
Nelfinavir (Viracept)
Amprenavir (Agenerase)
Fosamprenavir (Lexiva)
Atazanavir (Reyataz)
Tipranavir (Aptivus)

Bağlanma ve Füzyon İnhibitörleri

CCR5 Inhibitor (maraviroc)
T-20 (enfuvirtide/Fuzeon)

İntegraz İnhibitörleri

Raltegravir (isentress)

Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi (HAART) Örnekleri

Abacavir/zidovudine/lamivudine (Trizivir)
NNRTI + 2*(NRTI)*
Efavirenz+ tenofovir+ emtricitabine
Nevirapine+ abacavir + lamivudine
2PI + 2*(NRTI)*
Atazanavir + ritonavir + zidovudine + lamivudine
Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate (Atripla)

** http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf*

kopya/ml den daha yüksek olduğunda tüm bulguları ile AIDS oluşur. Bu devrede HIV tükenmişlik sendromu (kilo kaybı ve bir aydan fazla uzun süren ishal), **Kaposi sarkomu, Pneumocystis pnömonisi, Mycobacterium avium-intracellulare kompleks enfeksiyonu ve ciddi sitomegalovirüs hastalığı** gibi daha önemli hastalıklar görülmektedir. (Tablo 64-5)

AIDS, lenfadenopati ve ateş, fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler ve AIDS-ilişkili demans gibi farklı şekillerde de görülebilir.

Lenfoadenopati ve Ateş

Lenfoadenopati ve ateş oluşabilir ve bu klinik bulgular kombinasyonu **AIDS ile ilişkili kompleks (ARC)** olarak adlandırılır. Bu süreç sinsice gelişir ve kilo kaybı ve kırıklık eşlik eder. Bu bulgular süresiz olarak ısrar edici olabilir veya ilerleyebilir. Semptomlar fırsatçı enfeksiyonları, ishal, gece terlemeleri ve halsizliği içerebilir. Tükenmişlik sendromu, Afrika'da **ince hastalık** olarak adlandırılmaktadır.

Fırsatçı Enfeksiyonlar

Normalde benign enfeksiyonlara neden olan Candida albicans ve diğer mantarlar, tekrarlayan hastalık etkeni DNA virüsleri, parazitler ve hücre içi büyüyen bakteriler HIV'in CD4 T hücrelerini azaltması ve CD8 T hücrelerinin azalmasıyla önemli hastalıklara yol açabilir (Tablo 64-5). **Pneumocystis jirovecii** (önceki ismi ile Pneumocystis carinii)-**kaynaklı pneumocystis pnömonisi (PCP)** AIDS'in majör bulgusudur. Uzamış ve ciddi viral enfeksiyonlar, molluskum kontagiosum poksvirüs; papovavirüsler (progressif multifokal lökoensefalopatiye neden olan JC virüs); tekrarlayan herpesvirüs lezyonları (örneğin herpes simpleks virüs, varisella zoster virüs); Epstein Barr virüs (ağızdaki tüylü lökoplaki, EBV-ilişkili lenfomalar); sitomegalovirüs (özellikle retinit, pnömoni ve bağırsak hastalığı) ve bunların yanı sıra oral kandidiyazis (aft), serebral toksoplazmozis ve kriptokokkal menenjit de sıklıkla görülür. Tüberküloz ve diğer mikobakteriyel hastalıklar ve ishale yol açan yaygın patojenler (*Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* türleri) ve yaygın olmayan ajanlar (Cryptosporidia, Mycobacteria ve Amoeba türleri) da sık görülen problemlerdir.

Maligniteler

AIDS'li hastalarda en kayda değer malignite, insan herpesvirüs-8 ile ilişkili, bağışıklık yetersizliği olan hastalarda visseral organlara yayılan nadir ve aslında benign deri kanseri olan Kaposi sarkomudur. Bu hastalarda non-Hodgkin lenfoma ve EBV ilişkili lenfomalar da sık görülür.

AIDS İle İlişkili Demans

AIDS ile ilişkili demans, fırsatçı bir enfeksiyon veya makrofaj ve beynin mikroglial hücrelerinin HIV ile enfeksiyonu sonucu oluşabilir. Bu durumdaki hastaların entelektüel yetenekleri yavaş yavaş kötüleşmeye gidebilir ve Alzheimer hastalığının erken safhalarına benzer nörolojik rahatsızlık belirtileri görülür. Nörolojik bozukluğa fırsatçı enfeksiyonlardan biri de neden olabilir.

Laboratuvar Tanısı

HIV enfeksiyonu için yapılan testler dört amaçla yapılır: (1) antiviral tedavinin başlaması açısından enfeksiyon tanısı için, (2)

Tablo 64-6. HIV'in Laboratuvar Tanısı

Test	Amaç
Seroloji	
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	İlk tarama
Latex agglutination	İlk tarama
Hızlı oral antikor testi	İlk tarama
Western blot analysis	Doğrulama testi
Immunofluorescence	Doğrulama testi
Viryon RNA RT-PCR	Kanda virus saptanması
Real-time RT-PCR	Kanda virus saptanması
Dallanmış zincir DNA	Kanda virus saptanması
p24 antijen	Enfeksiyonun erken belirtileri
Virüs izolasyonu	Test daha hazır değil
CD4: CD8 T-hücre oranı	İnsan immünyetmezlik virus hastalığı ile korelasyonu

RT-PCR, revers transkriptaz polimeraz zencir tepkimesi

enfeksiyonu diğerlerine (kan veya organ donörleri, hamile bayanlar ve seks partnerleri) bulaştırabilecek taşıyıcıları tanımlamak için, (3) hastalığın seyrini izlemek ve AIDS tanısını doğrulamak ya da (4) tedavinin etkinliğini değerlendirmek için (Tablo 64-6). Hastalığın kronik gidişi nedeniyle, HIV enfeksiyonunu ortaya koymak için genomik saptama ve PCR-ilişkili kantitasyon teknikleriyle desteklenen serolojik testler kullanılmaktadır. Ne yazık ki serolojik testler yakın zamanda enfekte olan kişiyi saptayamaz. HIV'in doku kültüründe üretilmesi çok güç olduğundan virüs izolasyonu yapılmamaktadır. Yeni enfeksiyon veya geç dönem hastalığı, kan örneklerinde bol miktarda viral RNA, p24 viral antijen ya da revers transkriptaz enzimi (Şekil 64-9) varlığıyla gösterilir. Kandaki viral RNA (viryonlardaki) revers transkriptaz polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR), gerçek zamanlı PCR ve ilgili metotlarla saptanabilir. Viral RNA'nın kan seviyeleri, antiviral ilaç tedavisinin başarılı olup olmadığını monitörize etmek için de yararlıdır.

Nükleik Asit Testleri

Kanda HIV genomlarının kantitasyonu ve saptanması için geliştirilen yeni metotlar HIV enfeksiyonunun seyrini ve antiviral tedavinin etkinliğinin izlenmesinde başlıca dayanak olmuştur. Revers transkriptaz (laboratuvardan sağlanan) ile viral RNA, DNA'ya çevrildikten sonra genomun cDNA'sı PCR ile saptanabilir ve gerçek zamanlı PCR, dallanmış zincir DNA amplifikasyonu ve diğer amplifikasyon yöntemleri (Bölüm 16) ile kantitasyon yapılabilir. Viral yükün (kandaki genom miktarı) tayini hastalığın seyri ve tedavinin etkinliğinin mükemmel bir göstergesidir.

Seroloji

HIV antikoru yavaş gelişebilir, çoğu hastada 4-8 haftayı almakla birlikte enfekte olanların %5'inde bu süre 6 ay veya daha fazla olabilmektedir (Şekil 64-9). Enzim bağlı immunsorban test (ELISA) veya aglütinasyon prosedürleri rutin tarama için kullanılır. ELISA testi yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir ve yakın zamanda kazanılmış enfeksiyonu saptamayabilir. Western blot analizi gibi daha spesifik testler seropozitif sonuçları doğrulamak için kullanılır. Western blot analizi (Bölüm 50, şekil 50-7) viral antijenler (p24 veya p31) ve glikoproteinler (gp41 ve gp120/160)e karşı antikor varlığını gösterir. Hızlı tarama testleri de kanda veya dişetlerinden eküvyonla alınan oral sıvıda spesifik antikorları saptar.

İmmünolojik Çalışmalar

T-hücre alt ünitelerinin analizi ile HIV enfeksiyonunun evresi saptanabilir. CD4 lenfositlerinin net sayısı ve CD4'ün CD8'e oranı HIV enfekte kişilerde anormal derecede düşüktür. CD4 lenfosit konsantrasyonu AIDS'in evresini tanımlar. Tedavinin başlatılması kararı sıklıkla CD4 T hücre sayısı ile verilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

HIV'e karşı antiviral ilaçlar ve aşıların geliştirilmesi için dünya çapında büyük bir çaba başlatılmıştır. 2007'deki anti-HIV tedavileri Kutu 64-5'de listelenmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanan anti-HIV ilaçlar **bağlanma inhibitörleri, füzyon-penetrasyon inhibitörleri, nükleozid analoğu revers transkriptaz inhibitörleri, nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri, entegraz veya proteaz inhibitörleri** olarak sınıflandırılmaktadır. FDA tarafından iki yeni hedef onaylanmış ve HIV enfeksiyonu tedavisine eklenmiştir: CCR5 bağlanma inhibitörü (maraviroc) ve entegraz inhibitörü (raltegravir).

gp41 molekülünü bloke eden bir peptit (T-20: enfuvirtid) aracılığıyla viral zarf ile hücre membranının füzyonunun önlenmesi veya bir reseptör agonisti aracılığıyla CCR5 koreseptörüne bağlanmanın önlenmesi, enfeksiyonun başlangıç aşamasını durdurur. Entegrazın inhibisyonu virüsün replikasyonundaki sonraki olayların tümünü önler. Revers transkriptaz inhibisyonu, cDNA sentezini bloke ederek virüs replikasyonunun başlamasını önler. Azidotimidin (AZT), dideokzinozin (ddI), dideoksitidin (ddC) ve diğer nükleotid

Kutu 64-5. Klinik Özet

32 yaşında eski eroin bağımlısının 2 haftadır mononükleoz benzeri hastalığı vardı. 3 yıldır ara sıra olan gece terlemeleri ve ateş ve sonra aft, sitomegalovirüs retiniti ve Pnömosistis pnömonisi olduğunu hatırladı. CD4 T hücreleri µl de 200 altında idi. Yüksek derecede antiretroviral tedavi başlandı.

analogları hücresel enzimlerle fosforile olup revers transkriptaz ile cDNA'ya dahil olur ve böylece DNA zincirinin uzaması sonlanır. Nukleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (nevirapin) başka mekanizmalarla enzimi inhibe eder. Proteaz inhibitörleri, gag ve gag-pol poliproteinlerinin bölünmesini inhibe ederek viryonun morfogenezini bloke eder. Oluşan viryon inaktiftir. Çoğu anti-HIV ilaçları önemli yan etkilere sahiptir, yeni anti-HIV ilaçlar için araştırmalar devam etmektedir. Replikasyon evrelerinin ve tüm viral proteinlerin her biri yeni anti-HIV ilaçlarının gelişmesi için seçilen hedeflerdir.

AZT anti-HIV tedavisindeki ilk başarılı ilaçtır. Postpartum 6 haftalık HIV pozitif anneden doğan infantlara verilmekle birlikte AZT'nin tek başına kullanılması azalmaktadır. Anti-HIV tedavisi, çeşitli antiviral ilaçların karışımı olarak **yüksek aktivitede antiretroviral tedavi (HAART)** olarak verilmektedir (kutu 64-4). Etki mekanizması farklı ilaçların birlikte kullanılmasındaki direnç gelişme potansiyeli daha azdır. Çoklu ilaç tedavisi virüsün kandaki seviyesini sıfıra yakına indirebilmekte ve birçok ilerlemiş AIDS hastasında morbidite ve mortaliteyi düşürebilmektedir. Çeşitli farklı rejimler vardır ki bunların seçiminde, hastanın yan etkilere karşı tolerans seviyesi, tedavi maliyeti, ilaç kullanmadaki uyumu, kadının doğurganlık çağında olup olmaması, kontrasepsiyon tipi, çalışma saatleri, ko-enfeksiyonların tipi, diğer ilaç etkileşimleri, vb nedenler dikkate alınmalıdır. Bazı HAART uygulamalarında, ilaç uygulamasını kolaylaştırmak amacı ile, tüm ilaçlar tek bir tablette toplanmış şekilde verilir. AIDS semptomları, AIDS'i açıklayan hastalıklar gösteren bireylerde ya da CD4 T hücreleri mikrolitrede 200'ün altına düştüğünde tedavi başlatılmalıdır. CD4 sayısı mikrolitrede >350 olsa da viral yük yüksek olduğunda (>100000) tedavi düşünülmelidir. Eğer kaynakta HIV saptanırsa, maruz kalındıktan sonra (örneğin iğne batması) profilaksi için tedavi önerilir. HAART pahalıdır ve gün içinde birçok ilacın alınmasını gerektirir. Bu ilaçları tolere etmek genelde zordur ve her ilacın kendine özgü yan etkisi vardır. Her hasta için HAART düzenlendiğinde yan etkileri azaltılabilir, ilaç alma rejimini kolaylaştırılabilir ve hastanın normal sağlık ve yaşam koşullarına dönmesi sağlanabilir.

Eğitim

HIV enfeksiyonunun kontrol altına alınmasının ana yolu, popülasyonu bulaş yolları ve viral yayılımı azaltabilen ölçütler hakkında eğitmektir. Örneğin monogamik ilişki, güvenli seks eğitimi ve kondom kullanımı, maruz kalma olasılığını azaltır. Damar içi uyuşturucu kullananlarda HIV enfeksiyonunun en büyük kaynağı kontamine iğneler olduğundan, insanlara iğnelerin paylaşılmaması gerektiği öğretilmelidir. Kliniklerde kontamine iğnelerin tekrar kullanımı eski Sovyet bloğu ve diğer ülkelerde AIDS salgınlarının nedeni idi. Bazı yerlerde, damar içi uyuşturucu kullananlar için steril malzeme sağlanması gibi çabalar gösterilmiştir. Uganda'da başarılı bir anti-HIV eğitim kampanyası, hayat kurtarmada antiviral ilaçlardan daha efektif olmuştur.

Kan, Kan ürünleri ve Organ Taraması

Potansiyel kan ve organ donörleri kan, doku ve kan ürünleri bağışlamadan önce taranırlar. HIV testi pozitif çıkan kişiler kan bağışlamamalıdır. Yakın bir zamanda kan ihtiyacı olan kişiler, örneğin elektif cerrahiyi bekleyenler, önceden kan bağışını düzenlemelidir. Dünya çapında epidemiyi sınırlamak için gelişmekte olan uluslarda da kan taraması başlatılmalıdır.

Enfeksiyon Kontrolü

HIV enfeksiyonu için enfeksiyon kontrol prosedürleri, hepatit B virüsü ile aynıdır. Bunlar tüm hastaların HIV ve diğer kan yolu patojenleri ile enfekte olma varsayımına bağlı olan üniversal kan ve vücut sıvıları kullanımı önlemlerini içermektedir. Önlemler koruyucu ekipman (örneğin eldivenler, maske, önlük) giymeyi ve kan ürünlerine maruz kalmayı önleyecek diğer bariyerleri kullanmayı içermektedir. Dikkatli şekilde dezenfekte edilmedikçe şırıngalar ve cerrahi enstrümanlar tekrar kullanılmamalıdır. Kontamine yüzeyler %10'luk çamaşır suyu, %70'lik etanol veya izopropanol, %2'lik gluteraldehid, %4'lük formaldehit veya %6'lık hidrojen peroksit ile dezenfekte edilmelidir. Deterjanla sıcak suda çamaşırların yıkanması HIV in inaktivasyonu için yeterlidir.

Aşı Geliştirilmesi

Çeşitli denemelere rağmen HIV'e karşı aşı mevcut değildir. Başarılı bir aşı, virüsün erişkinlere ve HIV pozitif anneden bebeğe geçişini önleyecek, hastalığın ilerlemesini de bloke edecektir.

Araştırılan çoğu HIV aşıları nötralizan antikor oluşması için immunojen olarak gp120 veya bunun prekürsörü olan gp160'ı kullanmışlardır. Bu protein geni klonlanmış, çeşitli ökaryotik hücre sistemlerinde (örneğin maya, bakulovirüs) eksprese edilmiş ve bir alt ünite aşı olarak geliştirilmiştir. *env* geni içeren vaccinia canarypox virüsü ve diğer taşıyıcı virüslerle hibrid aşılar geliştirilmiştir. *gag* gen ürünü olan spesifik epitoplar ve T hücre antijenleri olası peptit aşılar olarak araştırılmıştır. gp160 geni ya da diğer HIV genlerini içeren ökaryotik ekspresyon vektörlerinden (plazmid) oluşan DNA aşılarının yapımı immünizasyondaki yeni bir yaklaşımdır. Hibrid ve DNA aşıları, humoral ve hücresel koruyucu immün yanıtlarının her ikisi de temin edici potansiyele sahiptir.

HIV'e karşı aşı geliştirilmesi, virüse özgü çeşitli problemlerle doludur. Örneğin, ilk koruma, virüsün cinsel yolla bulaşını ve yayılımını önleyen salgısal antikorun üretimini sağlamalıdır. HIV enfeksiyonundan korunmak ve bu enfeksiyonla başa çıkmak için hem hücresel hem de humoral bağışıklık gerekir. Canlı atenüe bir aşı ideal olmasına rağmen (örneğin *nef* geninin delesyonu), bu virüsler primatlarda virülansa sahiptirler. gp120 antijenitesi, değişik HIV altgruplarında farklı olduğu ve bireylerdeki enfeksiyon sırasında mutasyona bağlı değişiklikler gösterdiği için koruyucu antikor oluşturulması zordur. Bir sonraki sorun ise virüs

sinsityum ile yayılabilir ve antikordan saklanarak latent kalabilir. HIV aynı zamanda immün yanıtı başlatacak hücreleri enfekte ve inaktive eder. Aşının test edilmesi sorun yaratabilir çünkü HIV insana özgü bir hastalıktır ve aşının etkinliğini monitörize etmek için uzun dönem izlemek gerekir.

İnsan T-Lösemi Virüsü ve Diğer Onkogenik Retrovirüsler

Oncovirinae orijinal **RNA tümör virüsleri** olarak bilinirler ve çeşitli hayvanlarda lösemiler, sarkomlar ve lenfomaların gelişimiyle ilgilidir. Bu virüsler sitolitik değildir. Bu ailenin üyeleri, hücre transformasyonu mekanizması ve enfeksiyon ve hastalığın gelişimi arasındaki latent periyodun uzunluğu ile birbirinden ayrılırlar (Tablo 64-7).

Sarkom ve akut lösemi virüslerinin genomlarında, büyüme kontrolünü sağlayan faktörleri kodlayan hücresel genlerin (proto-onkogenler) modifiye edilmiş versiyonları (**v-onc**) bulunur. Bunlar, büyüme hormonlarını, büyüme hormon reseptörlerini, protein kinazları, guanozin trifosfat bağlayıcı proteinleri ve nükleer DNA bağlayıcı proteinleri kodlayan genleri içerir. Bu virüsler rölatif olarak hızlı ve yüksek derece onkogenik olan hücre değişimine neden olur. *Bu tür insan virüsü tanımlanmamıştır.*

En az 35 farklı viral onkogen tanımlanmıştır (Tablo 64-8). Büyümeyi stimüle edici onkogen ürününün değişmiş aktivitesi veya aşırı üretimi, transformasyon ile sonuçlanır. Artmış hücre büyümesi, viral replikasyona da yol açan transkripsiyonu başlatır. Bu virüslerin çoğuna onkogenlerin dâhil olması *gag*, *pol* veya *env* genlerinin sekanslarının değişmesine yol açar ki bu durum virüslerin çoğunun yetersiz olmasına ve replikasyon için yardımcı virüslere ihtiyaç duymalarına neden olur. Bu virüslerin çoğu endojen kalır ve vertikal olarak bulaşır.

HTLV-1 içeren **lösemi virüsleri** güçlü replike olurlar fakat in vitro hücreleri transforme edemezler. En az 30 yıllık **uzun bir latent periyottan** sonra kansere yol açarlar. Lösemi virüsleri onkogen kodlayan virüslere göre endirekt yollarla hücre büyümesine yol açar. HTLV-1 transkripsiyonel regülatör tax üretir ve bu protein LTR bölgesindeki öncüleri ve hücrenin fazla büyümesine öncülük eden spesifik hücresel genleri (IL-2 ve granulosit-makrofaj koloni stimüle faktör gibi büyüme kontrol edici ve sitokin genleri içeren) aktive etme özelliğine sahiptir. Alternatif olarak hücresel büyümeyi kontrol eden, viral LTR bölümündeki hızlandırıcı ve promotör gen sekanslarının yakınına entegre olarak, büyümeyi stimüle eden proteinlerin ekspresyonunu indükler. Bunların sonucu gerçekleşen kontrolsüz hücre büyümesi hücreyi neoplastik olarak değiştirmeye yeterli olabilir veya uzun bir süreci aşarak diğer genetik sapmalara yol açabilir. Bu virüsler ayrıca neoplastik olmayan nörolojik ve diğer hastalıklarla da ilgili olabilir. **Örneğin, HTLV-1, onkogenik olmayan nörolojik hastalık olan HTLV-1 ilişkili myelopatiye (tropikal spastik paraparezi) neden olabilir.**

İnsan onkovirüsleri HTLV-1, HTLV-2 ve HTLV-5'i içerir; sadece HTLV-1'in hastalıkla ilişkisi kesin ortaya konmuştur (örneğin ATLL). HTLV-2, hairy cell löseminin atipik formlarından ve HTLV-5 de malign kutanöz lenfomadan izole edilmiştir. HTLV-1 ve HTLV-2 %50 homoloji göstermektedir.

Tablo 64-7. Retrovirüs Onkogenez Mekanizması

Hastalık	Hız	Etki
Akut lösemi veya sarkom	Hızlı: onkogen	Direkt etki Büyümeyi etkileyen proteinlerin sağlanması
Lösemi	Yavaş: transaktivasyon	İndirekt etki Transaktivasyon proteini (tax) veya hücre büyüme genlerinin ekspresyonunu sağlayan uzun terminal tekrarlama sekansları

Patogenez ve Bağışıklık

HTLV-1 hücre ile ilişkilidir ve hücre içinde kan transfüzyonu, cinsel ilişki veya anne sütü ile yayılır. Virüs kana geçer ve CD4 yardımcı hücreleri ve DTH T hücrelerini enfekte eder. Bu T hücreleri deride kalma eğilimindedir ve ATLL'nin semptomlarına katkıda bulunur. Nöronlar da HTLV-1 reseptörünü eksprese eder.

HTLV, *gag*, *pol* ve *env* genlerinin transkripsiyonu, translasyonu ve daha önce tanımlandığı gibi işlenmesi ile replike olur. Viral genlerdeki etkisine ek olarak tax proteini enfekte hücrelerde büyümeyi aktive eden T hücre büyüme faktörü IL-2 ve reseptörü (IL-2R)nün hücresel genlerini transaktive eder. Yeni keşfedilen gen HBZ ve proteini, tax aktivitesini sınırlar, hücre canlılığını sağlar. Virüs latent kalabilir veya yıllarca yavaş bir şekilde replike olabilir fakat belli T hücre klonlarının aşırı büyümesini indükleyebilir. Löseminin başlaması için uzun bir latent süreç (yaklaşık 30 yıl) vardır.

Virüsün T hücrelerinin poliklonal büyümesini indükleyebilmesine rağmen, HTLV-1'in indüklediği yetişkin T hücre lösemisi genelde monoklonaldır. Kromozomal sapmalar ve T hücre antijen reseptörü - genindeki tekrar düzenlemeler, HTLV ile enfekte büyümesi stimüle edilmiş hücrelerde birikebilir ve bu da lösemiye neden olabilir.

gp46 ve diğer HTLV-1 proteinlerine karşı antikor oluşabilir. HTLV-1 enfeksiyonu immunsupresyona da neden olabilir.

Epidemiyolojisi

HTLV-1, HIV ile aynı yollarla geçer ve bulaşır. Güney Japonya, Karayipler, Orta Afrika ve Güneydoğu Amerika'daki Afrikalı

Tablo 64-8. Onkogen Örnekleri

Fonksiyon	Onkogen	Virüs
Tirozin kinaz	*Src*	Rous sarkoma virüs
	Abl	Abelson fare lösemi virüsü
	Fes	ST kedi sarkoma virüsü
Büyüme faktör reseptörleri	*erb*-B (EGF reseptörü)	Kuş eritroblastozis virusü
	erb-A (tiroid hormon reseptörü)	Kuş eritroblastozis virusü
Guanozin trifosfat bağlayıcı proteinler	Ha-*ras*	Harvey fare sarkoma virüsü
	Ki-ras	Kirsten fare sarkoma virüsü
Nükleer proteinler	*Myc*	Kuş miyelositomatozis virüsü
	Myb	Kuş miyeloblastozis virüsü
	Fos	Fare osteosarkoma virüsü FBJ
	Jun	Kuş sarkoma virüsü 17

Jawetz E, et al: Medical Microbiology, 18th ed. Los Altos, Calif, Appleton & Lange, 1989'dan derlenmiştir.

Amerikalılarda endemiktir. Japonya'nın endemik bölgelerinde çocuklar HTLV-1'i anne sütü ile yetişkinler ise cinsel yol ile alırlar. Japonya'nın bazı bölgelerinde seropozitif insanların sayısı %35 (Okinawa) kadar yüksektir ve bu bölgelerde lösemiye bağlı mortalite oranı diğer bölgelerin iki katı kadardır. İntravenöz ilaç kullanımı ve kan transfüzyonu, HIV enfeksiyonu ile aynı risk gruplarını içeren HTLV-1 enfeksiyonu seroprevalansının HIV'inkine yaklaştığı Amerika'da virüsün bulaşmasını sağlayan en başta gelen nedenlerdir.

Klinik Sendromlar

HTLV enfeksiyonu genelde asemptomatiktir ve 30-50 yılda yaklaşık 20 kişide bir ATLL'ye ilerleyebilir. HTLV-1 tarafından oluşan ATLL, CD4 T yardımcı hücrelerinin akut veya kronik bir neoplazisidir. Malign hücreler "çiçek hücreler" olarak adlandırılırlar çünkü pleomorfiktirler ve loblu çekirdek içerirler. Artmış lökosit sayısına ek olarak, bu tür ATLL'deki deri lezyonları "Sezary sendromu" olan diğer bir lösemidekine benzer özelliktedir. ATLL tanısı konulan hasta tedavi uygulansa bile bir yıl içinde kaybedilir. HTLV-1 üveit, HTLV-ilişkili enfeksiyöz dermatit ve diğer enflamatuvar hastalıklara da neden olabilmektedir.

Laboratuvar Tanısı

HTLV-1 enfeksiyonu, kanda virüs spesifik antijenleri için ELISA ile viral RNA için RT-PCR ile veya spesifik antiviral antikorlar için ELISA kullanarak saptanır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

AZT ve α-interferon ATLL'li bazı hastalarda efektif olmuştur. Fakat HTLV-1 enfeksiyonunun özgün bir tedavisi yoktur.

HTLV-1 in yayılmasının kısıtlanması için alınacak önlemler, HIV'in yayılmasını kısıtlamak için kullanılanlarla aynıdır. Cinsel önlemler, kan teminindeki taramalar ve potansiyel risk ve hastalıklar konusunda artmış farkındalık, virüsün yayılımını önleme yollarıdır. HTLV-1, HIV, hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü rutin taraması, kan ile bulaştan korumak için kullanılmaktadır. Fakat anneden çocuğa geçmesiyle sonuçlanan enfeksiyonun kontrolü zordur.

Endojen Retrovirüsler

Çeşitli retrovirüsler, insan ve hayvanlarda kromozomlara entegre olarak kromozomların bir parçası olmuştur. Gerçekte retrovirüs sekansları insan genomunun en az %1'ini oluşturabilir. HTLV, mouse mammary tumor virus ve diğer retrovirüslerinkine benzer tam veya kısmi provirüs sekansları da insanlarda saptanabilmektedir. Bu endojen virüsler delesyonlardan veya terminasyon kodonların insersiyonundan veya zayıf transkripsiyona uğradıklarından dolayı genellikle replike olma özelliğine sahip değillerdir. Böyle bir retrovirüs plasental dokuda saptanırsa hamilelikte aktive olabilir. Bu virüs plasental fonksiyonu kolaylaştırabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

28 yaşında erkek hastanın çeşitli şikayetleri vardı. Kötü bir aft (oral kandidiyazis) ve düşük derecede ateş, ciddi ishal atakları, geçen yıl diyet yapmaksızın olan 10 kilo kaybının yanı sıra en önemlisi olarak nefes almadaki güçlük çekiyordu. Akciğerleri karakteristik *Pneumocystis carinii* pnömonisi görüntüsü olan bilateral infiltrasyon göstermekteydi. Dışkı örneğinde *Giardia* pozitif idi. Eroin bağımlısı idi ve damar içi uyuşturucu için ortak iğne kullanıyordu.

1. HIV enfeksiyonu ve AIDS tanısını konfirme etmek için hangi testler yapılmalıdır?
2. Bu hasta HIV enfeksiyonunu nasıl almış olabilir? HIV enfeksiyonu için diğer yüksek riskli davranışlar nelerdir?
3. Bu hastanın fırsatçı enfeksiyonlara olan duyarlılığının immünolojik temeli nedir?
4. Bu hastadan örnek alırken nelere dikkat edilmelidir?
5. Çeşitli HIV aşıları geliştirilmektedir. HIV aşısının kapsaması gereken bölümler nelerdir? HIV aşısı kimlere uygulamalıdır?

Kaynakça

Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: Consensus statement. J Am Med Assoc 276:146-154, 1996.

Arts EJ, Wainberg MA: Human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and early events in reverse transcription. Adv Virus Res 46:99-166, 1996.

Caldwell JC, Caldwell P: The African AIDS epidemic. Sci Am 274:62-68, 1996.

Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. Morb Mortal Wkly Rep 50(RR11):1-42, 2001.

Christian Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS: HIV Medicine (2006, online): Available at www.HIVMedicine.com (a Flying Publisher website).

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Knipe DM, Howley PM: Virology, 4th ed, New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Kräusslich HG: Morphogenesis and maturation of retroviruses. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 214. Berlin, Springer-Verlag, 1996, pp 1-344.

Levy JA: HIV and the Pathogenesis of AIDS, 7th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Löwer R: The pathogenic potential of endogenous retroviruses: Facts and fantasies. Trends Microbiol 7:350-356, 1999.

Morse SA, et al: Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2003.

Ng VL, McGrath MS: Human T-cell leukemia virus involvement in adult T-cell leukemia. Cancer Bull 40:276-280, 1988.

Oldstone MBA, Vitkovic L: HIV and dementia. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 202. Berlin, Springer-Verlag, 1995, pp 1-279.

Stine GJ: AIDS Update 2008. New York, McGraw-Hill, 2008.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Yeni G, et al: Antiretroviral therapy in adults: Updated recommendations of the International AIDS Society, USA Panel. J Am Med Assoc 292:251-265, 2004.

HIV/AIDS ve HTLV Web Siteleri

AIDS Education Global Information System, general information (online): Available at www.aegis.com

HIV InSite (online): Available at http://hivinsite.ucsf.edu

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (online): Available at http://www.niaid.nih.gov/spotlight/daids

NIAID fact sheet (online): Available at http://www.niaid.nih.gov/publications/aids.htm

Treatment options (online): Available at www.hivatis.org

CDC online: Available at http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/index.htm

UN AIDS (online): Available at http://www.unaids.org/en/HIV_data/default.asp

World Health Organization UNAIDS, HIV/AIDS information and data (online): Available at http://www.unaids.org/

Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS: HIV Medicine. Flying Publisher, 2006 (online book): Available at http://www.hivmedicine.com/

Wainscoat B, Salas C, Rich JD: Human T cell lymphotropic viruses. (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic1038.htm

Bartlett's guide to medical management of HIV (online): Available at http://bartletthiv.com

DHHS guidelines for HIV therapy (online): Available at http://aidsinfo.nih.govOther sites: http://aids.about.com/and www.HIV Medicine.com

65

Hepatit Virüsleri

Çeviren: Cem Ergon ve Hakan Abacıoğlu

Virüslerin hepatit alfabesinde en az 6 virüs yer alır, A'dan E'ye ve G (Tablo 65-1). Her ne kadar bu virüslerin hedef organı karaciğer ve temel hepatit semptomları benzer olsa da, bunlar yapıları, replikasyon mekanizmaları, bulaş yolları ve hastalık süreçleri ile neden oldukları hastalıkların sekelleri yönünden önemli farklılıklar gösterirler. **Hepatit A virüsü** ve **Hepatit B virüsü (HBV)** klasik hepatit virüsleridir; **hepatit C, G, E** ve **hepatit D virüs (HDV)**, delta ajanı, ne-A, ne-B hepatit (NANBH) virüsleri olarak adlandırılır. Başka ne-A, ne-B etkenleri de bulunmaktadır.

Hepatit virüsleri karaciğeri enfekte ederek ve hasara neden olarak **sarılığın klasik semptomlarına ve karaciğer enzimlerinin salınımına** neden olur. Hastalığa neden olan virüs hastalığın seyri, doğası ve serolojisi ile tanımlanabilir. Bu virüsler enfekte ettikleri bireyler semptomlar çıkmadan önce hatta semptomsuz evrede bile bulaştırıcı olduklarından kolaylıkla yayılırlar.

Enfeksiyöz hepatit olarak da adlandırılabilen **Hepatit A**, (1) RNA virüsü olan bir pikornavirüs tarafından oluşturulur, (2) dışkı-ağız yoluyla bulaşır, (3) yaklaşık 1 ay süren bir inkübasyon dönemi vardır ve ikterik semptomlar bu dönemin ardından birdenbire ortaya çıkar, (4) kronikleşmez ve (5) nadiren öldürücüdür.

Önceden **serum hepatiti** olarak bilinen **hepatit B**, (1) DNA genomuna sahip bir hepadnavirüs tarafından oluşturulur, (2) parenteral olarak kanla veya iğnelerle, cinsel ilişki ile perinatal olarak bulaşır, (3) yaklaşık 3 ay süren bir inkübasyon döneminin ardından ikterik semptomlar sinsice ortaya çıkar, (4) hastaların %5 ile %10'nunda kronikleşir ve (5) primer hepatosellüler karsinom (PHK) gelişimi ile ilişkilidir. Dünya nüfusunun üçte birinden fazlası HBV ile enfektedir ve bunun sonucunda her yıl 1 ila 2 milyon kişinin ölümüne neden olur. Buna karşın, HBV'nin insidansı özellikle çocuklarda HBV subunit aşısının kullanımına bağlı olarak azalmaktadır.

Hepatit C virüsü (HCV), 170 milyondan fazla kişinin taşıyıcı olduğu diğer bir yaygın enfeksiyon etkenidir. HCV bulaş yolları yönünden HBV'ye benzer olmakla birlikte kronikleşme eğilimi daha fazladır. HCV, RNA genomuna sahip bir flavivirüstür. **Hepatit G virüsü** de bir flavivirüsdür ve kronik enfeksiyonlara neden olur. **Hepatit E virüsü (HEV)** RNA genomuna sahip enterik bir virüs olup hastalığı HAV'a benzerdir.

Hepatit D ya da **delta hepatiti**, aktif olarak replike olan "yardımcı virüs" HBV'ye gereksinim duyması ve yalnızca aktif HBV enfeksiyonu olan bireylerde görülmesi yönleri ile benzersizdir. HBV, HDV RNA ve antijenleri için bir zarf sağlamaktadır. Delta ajanı HBV'nin neden olduğu semptomları alevlendirmektedir.

Hepatit A Virüsü

HAV enfeksiyöz hepatite neden olur ve dışkı-ağız yoluyla bulaşır. HAV enfeksiyonları sıklıkla kontamine suların, kabuklu deniz ürünlerinin ve diğer gıdaların tüketilmesi ile bulaşır. HAV bir **pikornavirüs** olup önceleri *Enterovirus 72* olarak adlandırılmıştı, ancak kendine özgü genomu nedeniyle *Heparnavirus* olarak adlandırılan yeni bir cins içinde sınıflandırılmıştır.

Yapı

HAV yaklaşık 7470 nükleotidden oluşan **pozitif yönelimli, tek iplikli bir RNA** genomunu çevreleyen **ikozahedral kapside** sahip 27 nm çapında çıplak bir virüstür (şekil 65-1). HAV genomunun 5' ucuna VPg proteini, 3' ucuna ise poliadenozin eklenmiştir. Diğer pikornavirüslere göre kapsid asitlere karşı daha fazla stabildir (Kutu 65-1). HAV'ın tek bir serotipi vardır.

Replikasyon

HAV diğer pikornavirüsler gibi replike olur (bkz bölüm 56). Karaciğer hücreleri ve birkaç hücre tipinde eksprese olan bir reseptör ile özgün bir biçimde etkileşir. Diğer pikornavirüslerin aksine HAV sitolitik değildir ve ekzositoz ile salınır. Laboratuvar izolatları primer ve sürekli maymun böbrek hücrelerinde üremeye

Tablo 65-1. Hepatit Virüslerinin Ayırt Edici Özellikleri

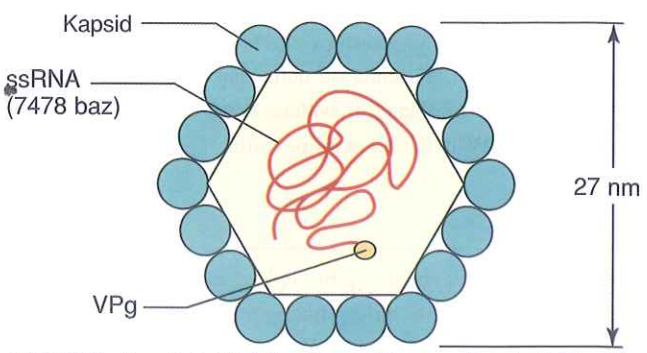
Özellik	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Ortak isim	"Enfeksiyöz"	"Serum"	"Non-A, non-B post-transfusion"	Delta ajanı	"Enterik non-A, non-B"
Virüs yapısı	Pikornavirüs kapsid, RNA	Hepadnavirüs; zarf, DNA	Flavirüs; zarf, RNA	Viroid benzeri; zarf çembersel RNA	Kalisivirüs benzeri kapsid, RNA
Bulaş	Fekal-oral	Parenteral, cinsel ilişki	Parenteral, cinsel ilişki	Parenteral, cinsel ilişki	Fekal-oral
İnkubasyon süresi (günler)	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani
Ciddiyet	Ilımlı	Nadiren ciddi	Genellikle subklinik %70 kronikleşme	HBV ile koenfeksiyon Nadiren ciddi; HBV ile süper enfeksiyon sıklıkla ciddi	Normal hastalar ılımlı; hamile kadınlar ciddi
Mortalite	< %0.5	%1-%2	~%4	Yüksekten çok yükseğe	Normal hastalar, %1-%2; hamile kadınlar, %20
Kronikleşme/ taşıyıcılık durumu	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır
Diğer hastalıklarla ilişkisi	Yok	Primer hepatosellüler karsinom, siroz	Primer hepatosellüler karsinom, siroz	Siroz, fulminan hepatit	Yok
Laboratuvar tanısı	Semptomlar ve anti-HAV IgM	Semptomlar ve serum HBsAg, HBeAg, ve anti HBc Igm düzeyleri	Semptomlar ve anti HCV ELISA	Anti-HDV ELISA	—

ELISA, Enyzme-linked immunosorbent assay; HAV, Hepatit A virüs; HCV, hepatit C virüs; HDV, hepatit D virüs; IgM, immunoglobulin M

adapte edilmiş olsalar da klinik izolatların hücre kültüründe üretilmesi güçtür.

Patogenez

HAV alındıktan sonra kan akımına olasılıkla orofarinksten ya da bağırsak epiteli aracılığıyla karışarak hedefi olan karaciğer parankimal hücrelerine erişir (şekil 65-2). Virüs hepatositler ve Kuppfer hücreleri içinde replike olur. Virüs bu hücrelerde yapılarak safraya ve oradan da dışkıya salınır. Virüs, sarılık belirtileri ortaya çıkmadan ya da antikorların saptanabilmesinden yaklaşık 10 gün önce dışkıyla büyük miktarlarda saçılır.



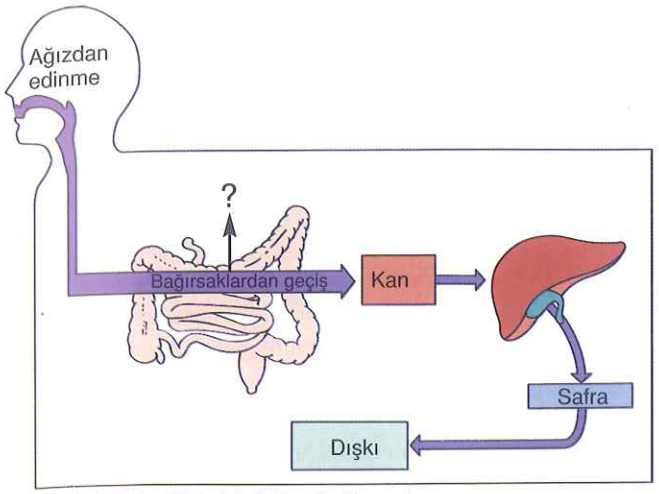
Şekil 65–1. Hepatit A virüsünün pikornavirüs yapısı. İkozahedral kapsid dört viral polipeptidden (VP1'den VP4'e) oluşur. Kapsid içerisinde, 5' ucunda genomik viral protein (VPg) bulunan tek iplikli, pozitif yönelimli RNA yer alır.

Kutu 65-1. Hepatit A Virüsünün Özellikleri

Aşağıdakilere dayanıklıdır:
- pH 1 aside
- Çözücüler (eter, kloroform)
- Deterjanlar
- Tuzlu su, yeraltı suları (aylarca)
- Kuruluk (stabil)

Isı:
- 4° C: haftalarca
- 56° C'de 30 dakika: stabil
- 61° C'de 20 dakika: kısmı inaktivasyon

Aşağıdakiler ile inaktive olur:
- İçme suyunun klor ile muamelesi
- Formalin (%0.35, 37° C, 72 saat)
- Perasetik asit (%2, 4 saat)
- β-Propiolakton (%0.25, 1 saat)
- Ultraviyole ışınımı (2 mW/cm^2/dakika)



Şekil 65–2. Hepatit A virüsünün vücutta yayılımı.

HAV belirgin bir sitopatik etki oluşturmadan karaciğerde yavaş bir biçimde replike olur. Her ne kadar interferon virüsün çoğalmasını sınırlasa da enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması için doğal öldürücü (natural killer) hücrelere ve sitotoksik T hücrelerine gerek vardır. Antikor, kompleman ve antikor-bağımlı hücresel sitotoksisite de virüsün temizlenmesini ve immünopatolojinin tetiklenmesine katkı sağlar. Antikor yanıtı reenfeksiyona karşı yaşam boyu korunma sağlar.

HAV enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer patolojisi histolojik olarak HBV'den ayırt edilemez. Bu büyük olasılıkla immünopatolojiye bağlı olup virüse bağlı sitopatolojik etkiyle ilişkili değildir. Ancak, HBV'nin aksine HAV kronik enfeksiyona neden olmaz ve hepatik kanser ile ilişkili değildir.

Epidemiyoloji

Akut hepatitlerin yaklaşık %40'ı HAV'a bağlıdır (Kutu 65-2). Enfekte kişilerin çoğu semptomların ortaya çıkmasından 10 ile 14 gün öncesinde bulaştırıcı olduğundan ve enfekte çocukların %90'ı ve enfekte erişkinlerin %25 ila %50'sinde enfeksiyon **belirtisiz ancak prodüktif** olduğundan virüs toplumda kolaylıkla yayılır.

Virüs dışkıya yüksek konsantrasyonlarda salınır ve **fekal-oral** yoluyla alınır. Yayılma kontamine sular, gıdalar ve kirli ellerle olur. HAV deterjanlara, asitlere (pH:1), 60°C'ye kadar sıcaklıklara dirençlidir ve tatlı ve tuzlu sularda aylarca enfektif kalır. Herhangi bir işleme tabi tutulmamış ya da uygun biçimde işlenmemiş kanalizasyon atıkları su kaynaklarını kirletebilir ve deniz kabuklularını kontamine edebilir. Deniz kabukluları, özellikle de deniztarakları, istiridye ve midyeler etkin bir filtreleme yapıp, çok seyreltik olsa bile ortamdaki virüs partiküllerini konsantre edebildiklerinden virüs açısından önemli bulaş kaynaklarıdır. Bu durumun en çarpıcı örneklerinden biri 1988 yılında Şangay, Çin'de ortaya çıkan HAV epidemisi olup, salgın sırasında kirlenmiş bir nehirden elde edilen midyeleri yiyen 300,000 kişi enfekte olmuştur.

Kutu 65-2. Hepatit A ve Hepatit E Virüs Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Çıplak virüsler inaktivasyona güçlü şekilde dirençlidirler.
Bulaşıcı dönem, semptomların öncesinden sonrasına kadar sürer.
Virüs asemptomatik olabilir.

Bulaş

Virüs fekal-oral yolla bulaşabilir.
Kontamine gıda ve suyun tüketilmesi enfeksiyona neden olabilir.
Kabuklu deniz ürünlerindeki HAV kanalizasyon ile kontamine sulardan kaynaklanır.
Virüs gıda işinde çalışanlar, kreş çalışanları ve çocuklar yolu ile geçebilir.

Kimler Risk Altındadır?

Kalabalık, sağlıksız yerlerde yaşayan kişiler.
Çocuklar: ılımlı hastalık, olasılıkla asemptomatik; kreşler HAV yayılımının ana kaynağı.
Yetişkinler: ani başlangıçlı hepatit.
Hamile kadınlar: HEV ile ilişkili yüksek mortalite.

Coğrafya/Mevsim

Virüs tüm dünyada yaygındır.
Mevsimsel bir insidansı yoktur.

Kontrol Yöntemleri

Temizlik.
HAV: temaslar için pasif antikor koruması.
Ölü aşı.
Çin'de canlı aşı.

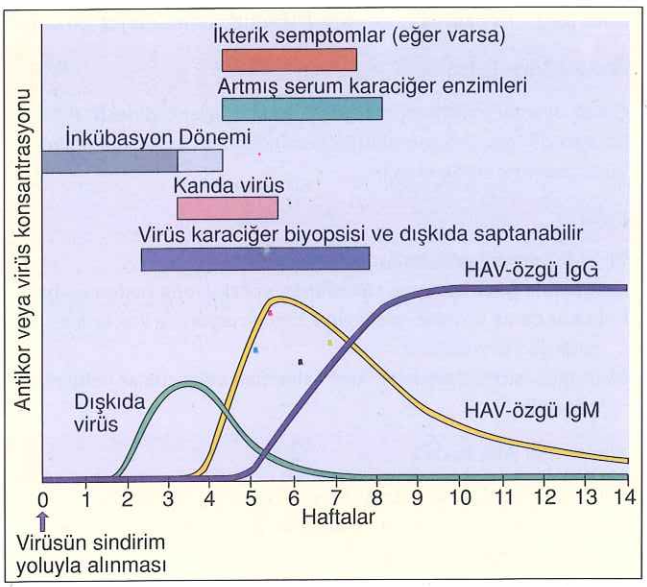
HAV, hepatit A virüsü; HEV, hepatit E virüsü.

HAV salgınları genellikle ortak bir kaynaktan (su kaynağı, restoran, bakım evleri, vb) köken alır. Asemptomatik saçılım ve uzun (15 ila 40 gün) inkübasyon süresi kaynağın belirlenmesini güçleştirir. Kreş ortamları virüsün çocuklar ve ebeveynleri arasında yayılımı açısından önde gelen bir kaynaktır. Kreşlerde bazı çocuklar ve personelin geçici olabilmesi, tek bir kreşten HAV enfeksiyonu açısından temas riski taşıyan bireylerin sayısının artmasına bağlı olarak ek sorunlara da neden olabilir.

Kötü hijyenik koşullar ve kalabalık yaşam HAV enfeksiyonlarının görece yüksek bir bölümünden doğrudan sorumludur. Gelişmekte olan ülkelerde enfekte olan kişilerin çoğu çocukluk yaş grubunda olup bunlarda enfeksiyon hafif seyirlidir ve yaşam boyu reenfeksiyona karşı bağışıklık kazandırır. Gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyon daha geç yaşlarda ortaya çıkar. Erişkinlerde seropozitiflik İsveç örneğinde olduğu gibi %13 kadar düşük bir hızdan Tayvan'da %88 ve Yugoslavya'da %97'ler kadar yükselebilen hızlarda gerçekleşebilir; ABD'de bu hız %41 ile %44 arasındadır.

Klinik Sendromlar

HAV'ın neden olduğu semptomlar HBV'ye çok benzerdir ve bağışık yanıta bağlı karaciğer hasarına bağlıdır. Önceden



Şekil 65–3. Hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonunun süreçleri.

değinildiği gibi çocuklarda hastalık erişkinlere göre daha ılımlıdır ve genellikle asemptomatiktir. **Semptomlar bulaştan 15-50 gün sonra aniden ortaya çıkar** ve ikterik evreden 4-6 gün önce yoğunlaşır (Şekil 65-3). Başlangıç semptomları arasında ateş, halsizlik, bulantı, iştahsızlık ve karın ağrısı sayılabilir. İdrar renginde koyulaşma (biluribinüri), dışkı renginde açılma ve izleyen sarılığa karın ağrısı ve kaşıntı eşlik edebilir. Sarılık erişkinlerin %70-80'ninde görülürken çocuklarda (<6 yaş) bu oran %10 dolayındadır. Semptomlar sarılık evresinde genellikle geriler. Dışkıda virüs saçılımı semptomların ortaya çıkmasından 14 gün önce başlar ancak semptomların kalkmasından önce sona erer. Hastalığın başlamasından 2 ile 4 hafta sonra tam iyileşme olur.

HAV enfeksiyonunda fulminan hepatit her 1000 kişide 1 ila 3 oranında görülür ve %80 mortalite ile seyreder. HBV'nin aksine, immün-komplekslere bağlı semptomlar (örn., artrit, döküntü) HAV hastalığında nadiren ortaya çıkar.

Laboratuvar Tanısı

HAV enfeksiyonunun tanısı genellikle klinik semptomların seyri, bilinen bir enfeksiyon kaynağının tanımlanması ve en güvenilir olarak da spesifik serolojik testlerin sağladığı sonuçlarla konur. Akut HAV enfeksiyonunu göstermenin en iyi yolu ELISA ya da RIA ile anti-HAV immünglobulin M (IgM) varlığının gösterilmesidir. Virüs izolasyonu, virüsü çoğaltmak için etkin bir doku kültür sistemi olmadığından uygulanmamaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

HAV'ın yayılımı virüsün dışkı-ağız yoluyla bulaşını engelleyerek azaltılır. Bu, kontamine olma olasılığı olan su ve gıdaların, özellikle de pişmemiş deniz kabuklularının tüketiminden kaçınılarak gerçekleştirilir. Özellikle kreşlerde, akıl ve ruh sağlığı hastanelerinde ve diğer sağlık bakım birimlerinde doğru el yıkama son derece önemlidir. İçme suyunun klorlanması virüsü öldürmek için genellikle yeterlidir.

İnkübasyon periyodunun öncesinde ya da erken evresinde (olası bulaştan sonraki 2 hafta içinde) **immün serum globülin profilaksisi** klinik hastalığın ortaya çıkmasını %80-%90 engeller.

Ölü HAV aşıları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olup bütün çocuklar, enfeksiyon için yüksek riskli erişkinler ve endemik bölgelere seyahat eden gezginler için kullanılabilirdir. Aşı 2 yaşındaki çocuklara yapılır ve erişkinlerde HBV aşısı ile birlikte uygulanabilir. Çin'de canlı bir HAV aşısı geliştirilmiştir. HAV'ın tek serotipinin olması ve yalnızca insanları enfekte etmesi bağışıklama programının başarılı olmasını sağlamaya yardımcı olacak faktörlerdir.

Hepatit B Virüsü

HBV, **hepadnavirüslerin** başlıca üyesidir. Bu ailenin diğer üyeleri arasında dağ sıçanı (woodchuck), sincap ve ördek hepatit virüsleri yer alır. Bu virüslerin doku tropizmi ve konakçıları kısıtlıdır. HBV yalnızca insanlarda ve şempanzelerde karaciğeri ve daha düşük oranda da böbrek ve pankreası enfekte eder. Virüsün konakçı kısıtlılığına ve hücre kültüründe üretmenin zorluklarına karşın moleküler biyolojideki gelişmeler HBV'nin araştırılmasına olanak sağlamıştır.

Yapı

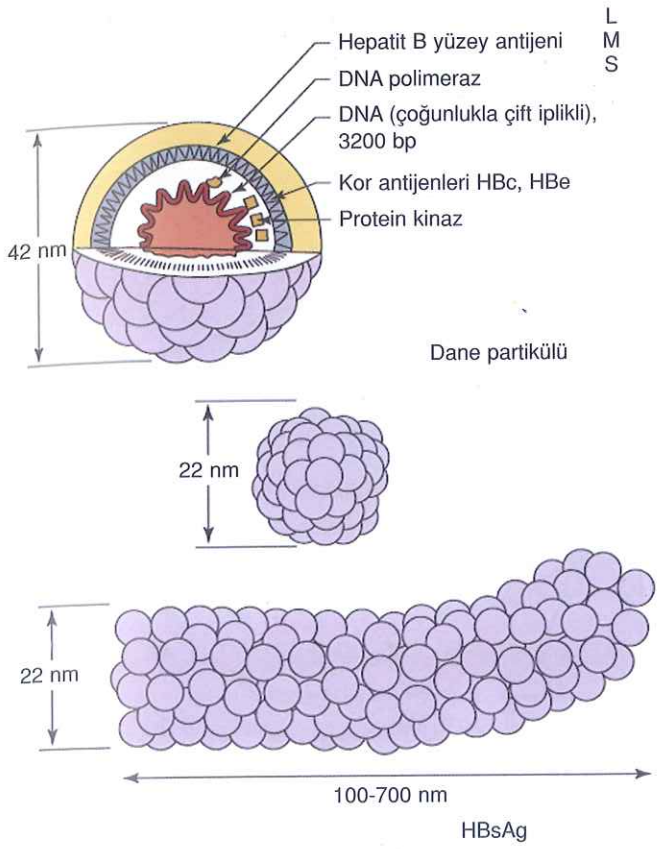
HBV birçok sıra dışı özelliğe sahip küçük zarflı bir DNA virüsüdür (Şekil 65-4). Spesifik olarak **genomu küçük, çembersel, yalnızca 3200 nükleotidden oluşan kısmi çift iplikli DNA içerir.** Bir DNA virüsü olmasına karşın ters **transkriptaz** enzimi kodlar ve **bir ara RNA** molekülü aracılığıyla replike olur.

Dane partikülü olarak da adlandırılan viryon 42 nm çapındadır. Viryonlar bir zarflı virüsten beklenmeyecek düzeyde stabildir. Etere, düşük pH'a, dondurma ve ılımlı düzeyde ısıtmaya

Kutu 65-3. Hepadnavirüslerin Özgün Özellikleri

Virüs, kısmi çift iplikli çembersel DNA genomu içeren zarflı viryona sahiptir.
Replikasyon bir ara çembersel RNA aracılığı ile olur.
Virüs bir ters transkriptaz kodlar ve taşır.
Virüs, benzer genetik diziler içeren ancak başlangıç kodonları farklı birçok proteini [HBsAg (L, M, S); HBe/HBc] kodlar.
HBV'nin karaciğere yönelik kesin bir doku tropizmi vardır.
HBV ile enfekte hücreler, DNA içermeyen çok miktarda HBsAg partikülleri üretir ve salar.
HBV genomu, konak kromozomuna entegre olabilir.

HBsAg, hepatit B yüzey antijeni; HBV, hepatit B virüsü.



Şekil 65–4. Hepatit B virüs (Dane partikülü) ve hepatit B yüzey antijen (HBsAg) partikülleri. Küresel HBsAg başlıca S ve biraz da M formlarından oluşur. Tübüler HBsAg'nin S, M ve L formları vardır. Bp: baz çifti; L, gp42; M, gp36; S, gp27.

dirençlidirler. Bu özellikler bir kişiden diğerine bulaşı kolaylaştırırken, dezenfeksiyonu da zorlaştırır.

HBV viryonu bir **protein kinaz**, ters transkriptaz, ribonükleaz H etkinliğine sahip **bir polimeraz** ve genoma bağlı bir P proteini içerir. Bu yapı **hepatit B "core" (özyapı) antijeni (HBcAg)** tarafından oluşturulan ikozahedral bir kapsid ve **hepatit B "surface" (yüzey) antijeninin (HBsAg)** 3 formundan oluşan bir zarf tarafından çevrelenir. Hepatit B e antijeni (HBeAg) protein dizisinin çoğunu HBcAg ile paylaşır ancak hücre tarafından farklı bir biçimde işlenir, öncelikle seruma salgılanır, kendiliğinden (kapsid antijenine benzer biçimde) bir araya gelmez ve farklı antijenik determinantlar eksprese eder.

Enfekte kişilerde **HBsAg içeren partiküller** seruma salınır ve gerçek viryonlardan sayıca çoktur. Bu partiküller küresel (Dane partikülünden küçük) ya da filamentöz olabilir (Şekil 65-4). Bu yapılar immünojenik olup, HBV'ye karşı ilk yapılan ticari aşılarda kullanılmışlardır.

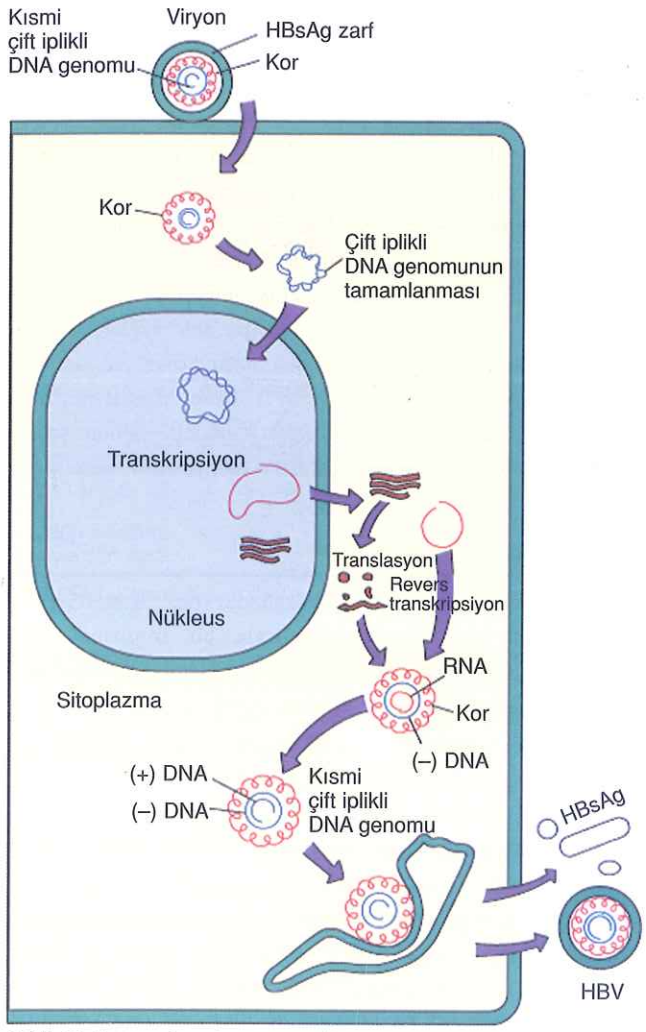
Başlangıçta *Avustralya antijeni* olarak tanımlanan HBsAg, aynı gen tarafından kodlanan ve aynı çerçevede okunduğu halde farklı AUG başlangıç kodonlarından proteine çevrilen üç glikoproteinden (L, M ve S) oluşur. S (gp27; 24-27 kDa) glikoproteini M (gp36; 33-36 kDa) glikoproteinince tamamen kapsanır, o da L (gp42; 39-42 kDa) glikoproteinince kapsanır; bu formların tümünün C-ucu aminoasit dizileri aynıdır. HBsAg partiküllerinin ana bileşeni S glikoproteinidir; bunlar kendiliğinden bir araya gelerek hücrelerden salınan 22 nm'lik küresel partikülleri oluşturur. Serumda bulunan filamentöz HBsAg partikülleri çoğunlukla S ancak daha az miktarlarda M ve L glikoproteinleri ile diğer proteinler ve lipitler içerir. L glikoproteini bir oryantasyonda virüsü karaciğer hücrelerindeki reseptörlere bağlarken, diğer bir oryantasyonda zarfı kapside bağlayarak virüsün bir araya gelmesini sağlar. HBsAg glikoproteinleri gruba özgü ("**a**" diye adlandırılan) ve türe özgü ("**d**" ya da "**y**" ve "**w**" ya da "**r**") determinantlar taşır. Bu antijenlerin farklı kombinasyonları sonucu epidemiyolojik belirleyici olarak kullanılan sekiz HBV subtipi ortaya çıkar.

Replikasyon

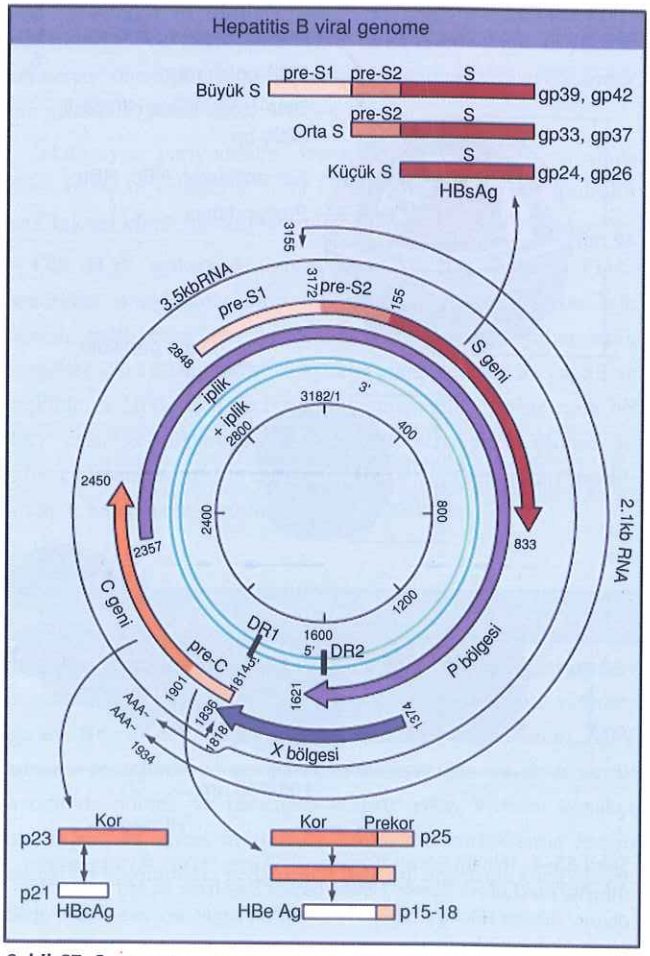
HBV replikasyonu birçok açıdan özgündür (bkz., Kutu 65-1). İlk olarak, HBV'nin karaciğere belirgin bir tropizmi vardır. Transkripsiyon ve translasyon paterninin gösterdiği gibi ekonomik olmayı gerektiren küçük bir genomu vardır. *Ayrıca, HBV bir ara RNA molekülü aracılığı ile replike olur ve bir tür yem gibi tanımlanabilecek DNA içermeyen antijenik partiküllerin yapımını sağlar* (Şekil 65-5).

HBV'nin hepatositlere bağlanması HBsAg glikoproteinleri aracılığı ile olur. Aralarında transferin reseptörü, asiyaloglikoprotein reseptörü ve insan karaciğer anneksin V'in de olduğu farklı karaciğer hücre reseptörleri ortaya atılmıştır. Hücreye giriş mekanizması bilinmemektedir, ancak HBsAg'nin polimerize insan serum albümini ve diğer serum proteinlerine bağlanması virüsün karaciğer tarafından bağlanması ve alınmasını kolaylaştırıyor olabilir.

Hücreye girişle birlikte genomun kısa DNA zinciri tamamlanarak tam çift iplikli DNA çemberine dönüşür ve genom hücre çekirdeğine taşınır. Genomun transkripsiyonu hepatositlerdeki hücresel transkripsiyon elemanları tarafından kontrol edilir. DNA çember üzerindeki farklı başlangıç noktalarından transkribe edilse de hepsi aynı 3'-ucuna sahiptir. Binişik (overlapping) ulak RNA'ların (mRNA) üç majör (2100, 2400 ve 3500 baz) ve iki minör (900 baz) sınıfı vardır (Şekil 65-6). Üçbinbeşyüz bazlık mRNA genomdan daha büyüktür. HBc ve HBe antijenlerini, polimerazı ve DNA replikasyonu için bir protein öncülü (primer) kodlayan bu yapı aynı zamanda tüm genomun replikasyonu için bir kalıp görevi de görür. HBe ve HBc yakın ilişkili mRNA'nın evre içi farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen ilişkili proteinlerdir. Bu söz konusu proteinlerin işlenme ve yapılarındaki değişiklikler HBe'nin seruma salınımı HBc'nin ise viryon yapısına katılımı ile sonuçlanır. Benzer biçimde, 2100 bazlık mRNA farklı evre içi başlangıç kodonlarından küçük (S) ve orta (M) glikoproteinleri kodlar. Büyük (L) glikoproteini kodlayan 2400 bazlık mRNA 2100 bazlık mRNA'ya binişiktir. Transkripsiyon transaktivatörü ve protein



Şekil 65–5. Hepatit B virüsünün replikasyonu. Hepatositlere giriş ve nükleokapsid çekirdeğin soyulmasından sonra, kısmi çift iplikli DNA özyapıdaki enzimler tarafından tamamlanır ve sonra nükleusa taşınır. Genomun transkripsiyonu, genomdan daha büyük (3500 baz) bir mRNA'yı da içeren dört ulak RNA (mRNA'lar) meydana getirir. Daha sonra, mRNA sitoplazmaya geçer ve proteine çevrilir. Kor proteinleri, 3500 bazlık mRNA etrafında bir araya gelirler ve korda ters transkriptaz aktivitesi ile negatif yönelimli DNA sentezlenir. RNA, pozitif yönelimli (+) DNA sentezlenecek şekilde degrade olur. Kor, pozitif yönelimli DNA tamamlanmadan önce zarf kazanır.



Şekil 65–6. Hepatit B virüsünün (HBV) DNA, RNA, mRNA ve proteinleri. İçerideki yeşil halkalar, merkezde nükleotid sayısı yer alacak şekilde DNA genomunu göstermektedir. DR1 ve DR2, DNA'nın doğrudan tekrar dizileridir ve replikasyon ve genoma entegrasyon açısından önemlidir. 3500 bazlık transkript (kopya) (*dıştaki siyah çember çizgisi*), genomdan büyüktür ve genom replikasyonu için kalıptır. Koyu renkli yaylar viral proteinler için mRNA'yı göstermektedir. Aynı mRNA'dan, farklı AUG kodonları ve binişik mRNA'lardan birçok proteinin transkribe edildiğine dikkat edilmelidir. AAA, mRNA sonunda 3' poliA; C, C mRNA (HBcAg); E, E mRNA (HBeAg); l, büyük glikoprotein; m, orta glikoprotein; P, polimeraz-replikasyon için protein öncülü; s, küçük glikoprotein; S, S mRNA (HBsAg); X, X mRNA. *(Armstrong D, Cohen J: Infectious Diseases, St. Louis, Mosby, 1999 kaynağından modifiye edilmiştir.)*

kinaz özellikleri ile viral replikasyonu kolaylaştıran X protein 900 bazlık mRNA tarafından kodlanır.

Genom replikasyonu 3500 bazlık mRNA üzerinden yürür. Bu, RNA bağımlı DNA polimeraz (P proteini) içeren kor nükleokapsid yapısı içine paketlenir. Polimeraz proteininin **ters transkriptaz** ve ribonükleaz H etkinliği vardır ancak HBV retrovirüslerin integraz etkinliğine sahip değildir. Söz konusu 3500 bazlık RNA bir kalıp işlevi görür ve genomun 5' ucuna kovalen olarak bağlı bir protein öncül kullanılarak negatif iplik DNA sentezlenir. Daha sonra ribonükleaz H etkinliği ile RNA degrade edilir ve negatif iplik kalıp olarak kullanılarak pozitif iplik DNA sentezlenir. Ancak, bu süreç nükleokapsidin HBsAg içeren intrasellüler membranlarla çevrelenmesi ile kesintiye uğrayarak farklı uzunluklarda RNA içeren RNA-DNA çemberlerinin oluşumu ile sonuçlanır. Viryon içindeki geri kalan RNA'nın degredasyonu sürerek kısmi çift iplikli DNA genomunun ortaya çıkmasına neden olur. Viryon daha sonra hepatositten ekzositoz yoluyla hücre lizisi olmadan ve hücreyi öldürmeden salınır.

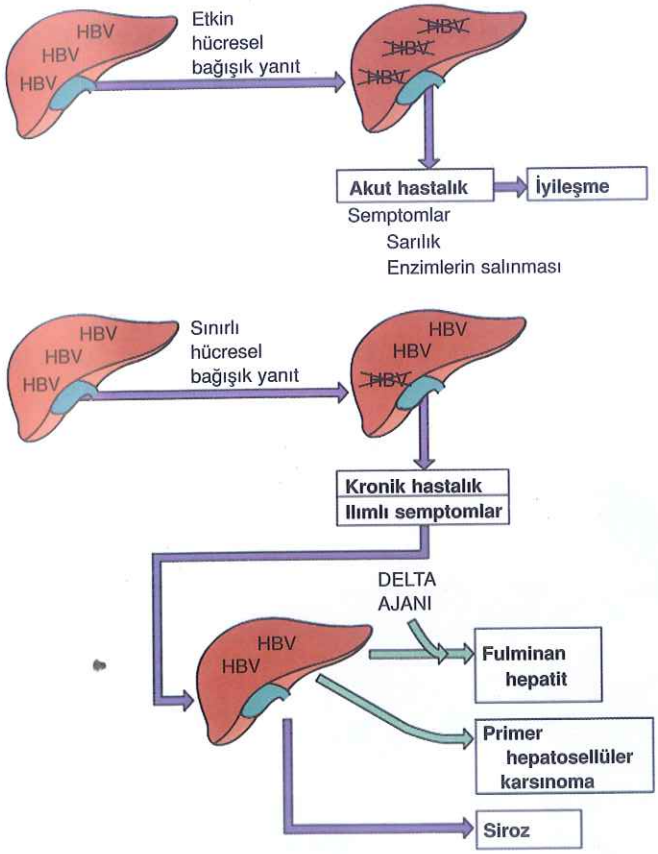
Genomun tamamı konak hücre kromatinine entegre de olabilir. Entegre HBV DNA taşıyan hücrelerin sitoplazmalarında, diğer proteinler saptanamazken, HBsAg sıklıkla belirlenebilir. Virüsün replikasyonunda entegre DNA'nın önemi bilinmemekle birlikte hepatosellüler karsinomlarda entegre viral DNA bulunmuştur.

Patogenez ve Bağışıklık

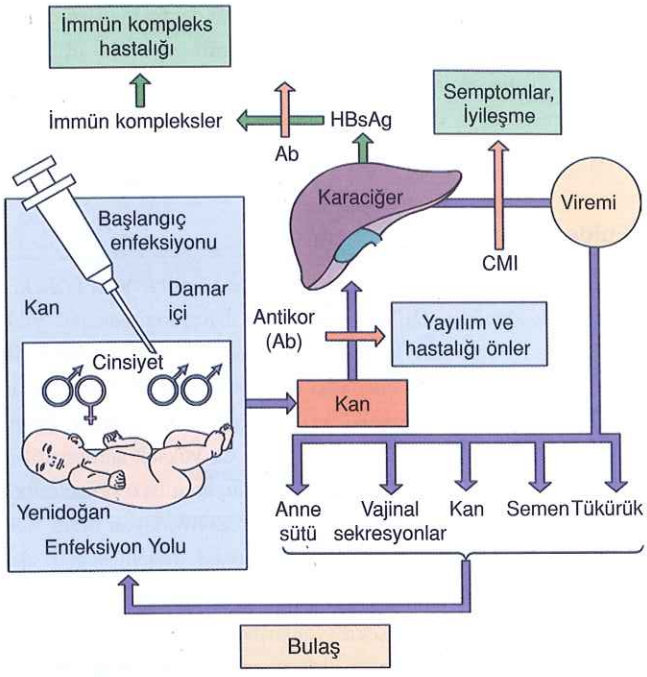
HBV akut ya da kronik, semptomatik ya da asemptomatik hastalığa neden olabilir. Bunlardan hangisinin oluştuğu kişinin enfeksiyona karşı bağışık yanıtı ile ilişkili gibi durmaktadır (Şekil 65-7). *HBsAg ve HBeAg'nin her ikisinin birlikte kanda saptanması kronik aktif bir enfeksiyonun varlığına işaret eder.* HBsAg partikülleri, viryon salınımı sona erse bile enfeksiyon ortadan kalkana dek kana salınmaya devam eder.

Enfeksiyöz virüsün temel kaynağı kan olmasına karşın HBV semende, tükürükte, sütte, vajinal ve menstrüel sekresyonlarda ve amniyotik sıvıda bulunabilir. HBV bulaşının en kesin yolu virüsün doğrudan kana enjeksiyonudur (Şekil 65-8). Sık ancak daha az etkin enfeksiyon yolları cinsel ilişki ve doğumdur.

Virüs alındıktan sonra 3 gün içinde karaciğerde çoğalmaya başlar, ancak daha önce değinildiği gibi, enfeksiyöz doza, enfeksiyon yoluna ve kişiye bağlı olarak semptomlar 45 gün ya da daha uzun bir süre boyunca görülmeyebilir. Virüs hepatositlerde minimal sitopatik etki oluşturarak çoğalır. Enfeksiyon uzun süre karaciğer hasarı (yani karaciğer enzimlerinde artma olmaksızın) ya da semptom oluşturmaksızın sürer. Bu süreçte HBV genom kopyaları hepatosit kromatinine entegre olur ve latent kalır.



Şekil 65–7. Akut ve kronik hepatit B virüs enfeksiyonlarının ana belirleyicileri. HBV karaciğeri enfekte eder, fakat doğrudan sitopatolojiye yol açmaz. Hücresel bağışık yanıt ile enfekte hücrelerin yıkımı, semptomlara ve iyileşmeye neden olur. Yetersiz bağışık yanıt kronik hastalığa yol açabilir. Kronik HBV hastalığı kişiyi daha ciddi sonuçlara yatkınlaştırır. *Mor oklar* semptomları, *yeşil oklar* olası sonuçları göstermektedir.



Şekil 65–8. Hepatit B virüsün (HBV) vücutta yayılımı. HBV ile ilk enfeksiyon enjeksiyon, heteroseksüel veya homoseksüel cinsel ilişki ve doğum yoluyla oluşur. Virüs daha sonra karaciğere yayılır, replike olur, viremiyi uyarır ve döngüyü tekrar başlatmak üzere kana ek olarak çeşitli vücut sıvılarına geçer. Semptomlar, hücresel bağışık yanıt (CMI) ve antikor ile hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) arasında oluşan immün kompleksler nedeniyle oluşur. IV, intravenöz.

HBsAg'nin filamentöz formlarının hücre içinde birikmesi HBV enfeksiyonlarına karakteristik buzlu cam hepatosit sitopatolojine neden olabilir.

Hücresel bağışıklık ve yangı enfekte hepatositleri ortadan kaldırarak semptomlara ve HBV enfeksiyonunun rezolüsyonuna yol açar. HBc antijenindeki epitoplar başlıca T-hücre antijenleridir. Enfeksiyona karşı yetersiz T-hücre yanıtı genellikle daha ılımlı olmasına, enfeksiyonun ortadan kaldırılamamasına ve kronik hepatit gelişimine neden olur (bkz., Şekil 65-7). Antikorlar (aşılama ile sağlandığı gibi) virüsün karaciğere ulaşmasını engelleyerek ilk enfeksiyona karşı koruyucu olabilir. Enfeksiyonun daha sonraki aşamalarında, serumdaki yüksek HBsAg miktarları nötralizan antikorlara bağlanarak ve etkilerini bloke ederek antikorların enfeksiyonu önleme kapasitesini sınırlar. HBsAg ve anti-HBs arasında oluşan immün kompleksler aşırı duyarlılık tepkimelerine (tip III) neden olarak vaskülit, artralji, döküntü ve böbrek hasarı gibi sorunlara yol açar.

İnfant ve küçük çocuklar gelişmemiş hücresel bağışık yanıta sahip olup enfeksiyonu ortadan kaldırmaya daha az muktedirler, ancak doku hasarı daha azdır ve daha ılımlı semptomlar gösterirler. Perinatal olarak enfekte olan infantların %90 kadarı kronik taşıyıcı olur. Bu kişilerde viral replikasyon uzun dönem sürer.

Enfeksiyonun akut fazı boyunca karaciğer parankiması, özellikle hepatik lobulün santral veni etrafındaki hepatositlerde hücresel şişme ve nekrozdan oluşan dejeneratif değişiklikler

gösterir. Enflamatuar hücre infiltratı başlıca lenfositlerden oluşur. Enfeksiyonun rezolüsyonu, parankimanın rejenere olmasına olanak sağlar. Fulminan enfeksiyonlar, kronik enfeksiyonun aktifleşmesi veya delta ajanı ile koenfeksiyon kalıcı karaciğer hasarı ve siroza neden olur.

Epidemiyoloji

Birleşik Devletler'de, yılda 5000 ölüm ile 12 milyondan fazla kişi (her 20 kişiden biri) HBV ile enfektedir. Dünyada, yaklaşık yılda bir milyon ölüm hızıyla birlikte her üç kişiden biri HBV ile enfektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, nüfusun %15'ine kadarı doğum sırasında veya çocuklukta enfekte olabilmektedir. İtalya, Yunanistan, Afrika ve Güneydoğu Asya'da yüksek seropozitiflik oranları gözlenmektedir (Şekil 65-9). Dünyanın bazı bölgelerinde (Güney Afrika ve Güneydoğu Asya) serokonversiyon oranı %50 kadardır. Bu bölgelerde enfeksiyonun uzun dönem sekeli olan PHK da endemiktir.

Kan ve diğer vücut sekresyonlarında virüs bulunan birçok asemptomatik kronik taşıyıcı virüsün yayılımını arttırır. Birleşik Devletler'de genel nüfusun %0.1 ile %0.5'i kronik taşıyıcıdır. Ancak bu oran dünyanın birçok bölgesi ile karşılaştırıldığında düşüktür. Taşıyıcılık durumu yaşam boyu sürebilir.

Virüs cinsel ilişki, parenteral ve perinatal yollar ile yayılır. Bulaşma, kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, iğne paylaşımı, akupunktur, kulak delme (piercing) veya dövme uygulaması ve semen, tükürük ile vajinal salgıların aktarımını (örnek, cinsel ilişki, doğum) içeren yakın kişisel temas yoluyla gerçekleşir (bakınız Şekil 65-8). Tıbbi personel iğne batması veya kesici alet yaralanmalarını içeren kazalar nedeniyle risk altındadır. Belirli riske sahip kişiler Kutu 65-4'te listelenmiştir. Cinsel ilişki serbestliği ve ilaçların kötüye kullanımı (uyuşturucu kullanımı) HBV enfeksiyonu için en büyük risk faktörleridir. HBV, bebeklere doğum sırasında anne kanı ile temas ve emzirme yolu ile bulaşabilir. Kronik HBV pozitif annelerden doğan bebekler enfeksiyon için en yüksek riski taşırlar. Kan bankalarında donör kanlarının serolojik olarak taranması, virüsün kontamine kan ve kan ürünlerinden geçiş riskini yüksek oranda düşürmüştür. HIV bulaşını engelleme amacıyla benimsenmiş olan güvenli cinsel davranışlar ve HBV aşısı uygulamaları da HBV bulaşının azalmasından sorumludur.

Kutu 65-4. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Yönünden Yüksek-Risk Grupları

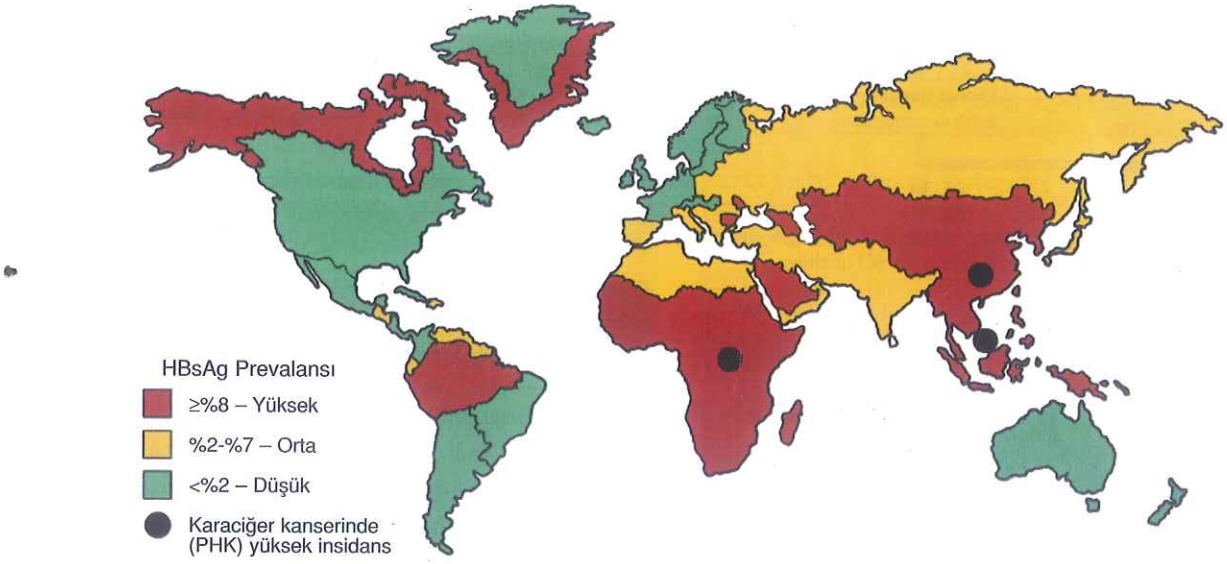
- Endemik bölgelerdeki (Çin, Afrika'nın bazı bölümleri, Alaska, Pasifik Adaları) insanlar
- Kronik hepatit B virüslü annelerin bebekleri
- Damar içi uyuşturucu kullananlar
- Birden fazla homoseksüel ve heteroseksüel cinsel ilişki partneri olan insanlar
- Kan ve kan ürünleri tedavisi alan hemofili hastaları ve diğer hastalar
- Kan ile teması olan sağlık personeli
- Zihinsel özürlülerin barındığı kurumlardaki kişiler ve personel
- Hemodiyaliz hastaları ile kan ve organ alıcıları

HBV ile ilgili önemli sorunlardan biri de PHK ile olan ilişkisidir. Bu tip bir karsinoma olasılıkla tüm dünyada yılda 250,000 ile 1 milyon arasında ölüme neden olmaktadır; Birleşik Devletler'de, yılda yaklaşık 5000 ölüm PHK'a bağlıdır.

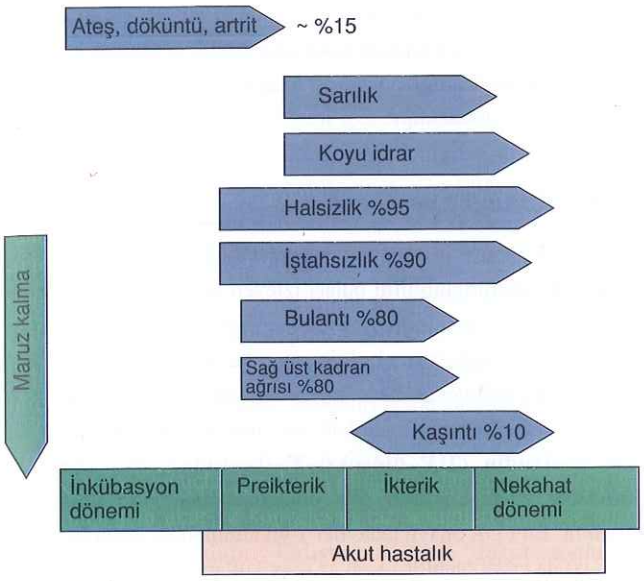
Klinik Sendromlar

Akut Enfeksiyon

Belirtildiği gibi, HBV'nin klinik görünümü çocuklarda yetişkinlere göre daha az ciddidir ve hatta enfeksiyon asemptomatik bile olabilir. HBV ile enfekte kişilerin %25 kadarında kliniği belirgin hastalık ortaya çıkar (Şekil 65-10'dan 65-12'ye).



Şekil 65–9. Dünya genelinde hepatit B taşıyıcılığı ve primer hepatosellüler karsinom prevalansı.

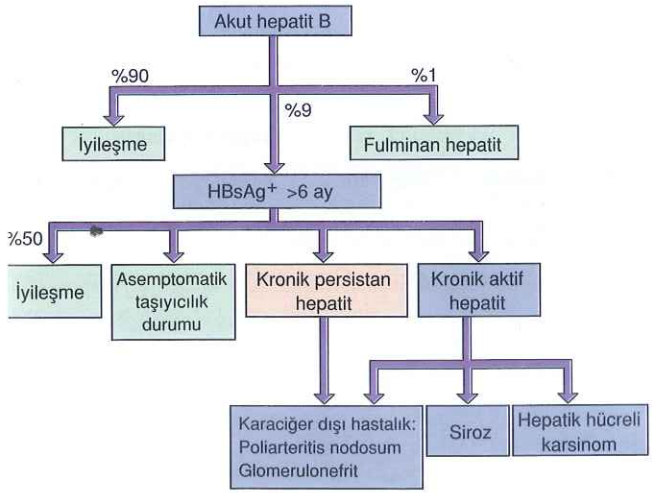


Şekil 65–10. Tipik akut viral hepatit B enfeksiyonu semptomları, bu hastalığın dört klinik dönemi ile uyumludur. (*Hoofnagle JH: Lab Med 14:705-716, 1983* kaynağından tekrar çizilmiştir.)

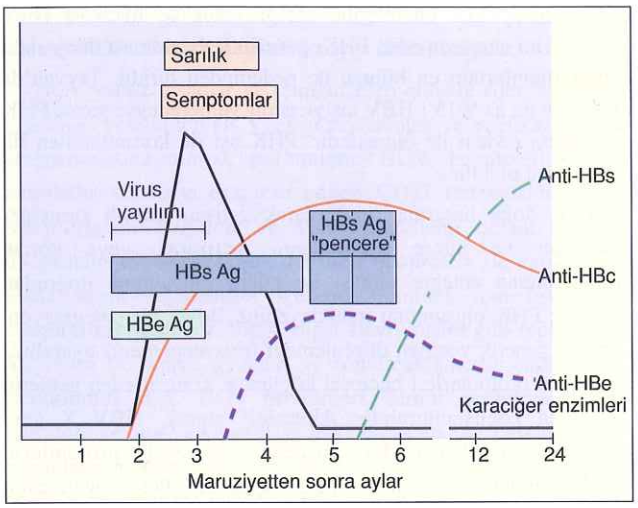
HBV enfeksiyonu, **uzun inkübasyon dönemi ve sinsi başlangıç** ile karakterizedir. Prodromal dönemdeki semptomlar, ateş, kırıklık ve iştahsızlığı takiben bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık ve titremeyi içerir. Daha sonra karaciğer hasarının klasik ikterik semptomları (sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı gibi) ortaya çıkar. Ateşte düşme ve iştahın yerine gelmesi iyileşmenin göstergeleridir.

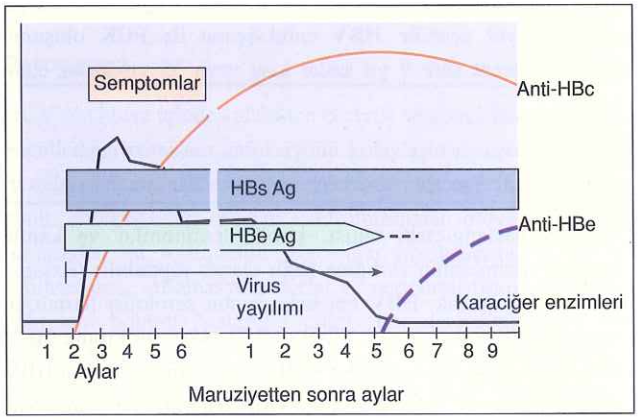
Fulminan hepatit, ikterik hastaların yaklaşık %1'inde ortaya çıkar ve fatal olabilir. Bu durum, daha ciddi semptomlar ve asit, kanama gibi ciddi karaciğer hasarı göstergeleri ile kendini belli eder.

HBV enfeksiyonu, HBsAg ve antikordan oluşan immün komplekslerin neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Bu durum, döküntü, poliartrit, ateş, akut nekrotizan vaskülit ve glomerulonefrit ile sonuçlanabilir.



Şekil 65–11. Akut hepatit B enfeksiyonunun klinik tabloları. (*White DO, Fener F: Medical Virology, 3rd ed. New York, Academic, 1986* kaynağından tekrar çizilmiştir.)





Şekil 65–12. A, Akut hepatit B hastalığının tipik seyri ile ilgili serolojik göstergeler. B, Kronik hepatit B virüs taşıyıcılığı gelişimi. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pencere döneminde ve HBs ve anti-HBs saptanamazken rutin serolojik tanı güçtür. Anti-HBs, HBsAg antikoru; anti-HBc, HBcAg antikoru; anti-HBe, HBeAg antikoru. *(Hoofnagle JH: Annu Rev Med 32:1-11, 1981 kaynağından tekrar çizilmiştir.)*

Kronik Enfeksiyon

Kronik hepatit, HBV ile enfekte kişilerin %5 ile %10'nunda genellikle başlangıçta ılımlı veya sessiz olan enfeksiyonlardan sonra oluşur. Bu insanların yaklaşık üçte biri, karaciğerde nedbeleşme, siroz, karaciğer yetmezliği veya PHK'a yol açabilen ve karaciğerin süre giden yıkımına neden olan kronik aktif hepatite sahiptir. Diğer üçte ikilik grup, kronik pasif hepatite sahiptir ve daha az sorunla karşılaşmaktadır. Kronik hepatit, rutin kan kimyası profilinde yükselmiş karaciğer enzim düzeylerinin bulunması ile tesadüfen saptanabilir. Kronik enfekte kişiler virüs yayılımının ana kaynağıdır ve HDV ile koenfekte olmaları durumunda fulminan hastalık yönünden risk altına girerler.

Primer Hepatosellüler Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü, tüm PHK olgularının %80'ninin kronik HBV enfeksiyonuna bağlı olduğunu tahmin etmektedir. HBV

genomu, bu PHK hücrelerine entegre olur ve hücreler HBV antijenlerini eksprese eder. PHK, genellikle fataldır ve dünyadaki kanser ölümlerinin en bilinen üç nedeninden biridir. Tayvan'da toplumun en az %15'i HBV taşıyıcısıdır ve neredeyse yarısı PHK veya siroz nedeni ile ölmektedir. PHK aşı ile korunulabilen ilk kanser türü olabilir.

HBV, doku hasarına yanıt olarak gelişen sürekli karaciğer onarımını ve hücre çoğalmasını arttırarak veya konak kromozomuna entegre olması ile hücre oluşumunu doğrudan uyararak PHK oluşumunu indükleyebilir. Böyle bir entegrasyon, yeni bir genetik yeniden düzenlemeyi (rearrengement) uyarabilir veya viral promoterleri hücresel büyümeyi kontrol eden genlerin yakınında konuşlandırabilir. Alternatif olarak, HBV X geni tarafından kodlanan bir protein, hücresel proteinlerin transkripsiyonunu transaktive eder (açar) ve hücre çoğalmasını uyarır. HBV genomunun varlığı karsinogenezi uyaracak ardışık mutasyona yol açabilir. HBV enfeksiyonu ile PHK oluşumu arasındaki latent süre 9 yıl kadar kısa veya 35 yıl kadar uzun olabilir.

Laboratuvar Tanısı

Hepatitin başlangıçtaki tanısı, klinik semptomlar ve kanda karaciğer enzimlerinin varlığına bağlı olarak yapılabilir (Bakınız Şekil 65-12). Ancak, HBV enfeksiyonunun serolojisi hastalığın seyrini ve doğasını tanımlar (Tablo 65-2). Akut ve kronik HBV enfeksiyonları, serumda HBsAg ve HBeAg varlığı ve özgün HBV antijenlerine karşı gelişmiş antikorların paternlerine göre ayırt edilebilir.

HBsAg ve HBeAg viral replikasyon sırasında kana karışır. HBeAg saptanması, enfeksiyöz virüs varlığı ile en uyumlu göstergedir. Kronik bir enfeksiyon, sürekli HBeAg, HBsAg varlığı (veya her ikisi) veya bu antijenlere karşı saptanabilir antikor yokluğu ile ayırt edilebilir.

Enfeksiyonun semptomatik döneminde, HBeAg ve HBsAg'ye karşı gelişmiş olan antikorların saptanması, serumda antikor antijen ile kompleks oluşturduğu için zordur. Yakın zamandaki akut bir enfeksiyonun tanısını koymada, özellikle HBsAg ve anti-HBs'nin saptanamadığı dönemde (pencere dönemi) en iyi yol, anti-HBc IgM ölçümüdür.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Akut enfeksiyon için uygun bir tedavi bulunmamakla birlikte, **Hepatit B immünglobulini** bulaşı izleyen bir hafta içerisinde ve HBsAg-pozitif annelerin yenidoğan bebeklerine hastalıktan korunmak ve iyileştirmek için uygulanabilir. Kronik HBV enfeksiyonu, polimerazı hedefleyen-örneğin, aynı zamanda HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) ters transkriptaz inhibitörü de olan **lamivudin (2'3' dideoksi–3'–tiasitidin)**–veya **adefovir dipivoksil ve famsiklovir** gibi nukleozid analogları ile tedavi edilebilir. Bu FDA onaylı tedaviler 1 yıl alınmalıdır. **İnterferon–α** (IFN–α) da etkili olabilir ve en az 4 ay kullanılmalıdır.

Kan ve kan ürünleri ile HBV geçişi, donör kanlarının HBsAg ve anti-HBc varlığı yönünden taranması ile büyük oranda azaltılmıştır. HBV bulaşının önlenmesi için, HBV taşıyıcısı ile cinsel ilişkiden ve virüsün yayılımını kolaylaştıracak yaşam biçimlerinden kaçınmak gerekir. HBV taşıyıcılarının ilişkide bulunduğu ev halkı ve cinsel ilişkide bulundukları kişiler, hemodiyaliz hastaları, havuzlanmış plazma ürünlerinin alıcıları, kan ile temas eden sağlık çalışanları ve HBV taşıyan annelerden doğan bebekler artmış risk altındadırlar.

Aşılama, infantlar, çocuklar ve özellikle yüksek risk grubundaki insanlar (bkz., Kutu 65-4) için önerilmektedir. HBsAg-pozitif annelerin yenidoğanları ve kaza eseri deri veya mukoza yolu ile HBsAg-pozitif kişilerin kan ve sekresyonları ile temas eden kişiler için maruziyet sonrası aşılama bile yararlıdır. Annelerin aşılanması, bebeklere ve daha büyük çocuklara bulaş olasılığını ve aynı zamanda kronik HBV taşıyıcılarının sayısını azaltabilir. Kronik HBV'den korunma PHK insidansını düşürecektir.

Tablo 65-2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Serolojik Göstergelerinin Yorumu

	Hastalık Durumu					Sağlıklı Durum	
Serolojik Reaktivite	**Erken (Presemptomatik)**	**Erken Akut**	**Akut**	**Kronik**	**Geç Akut**	**İyileşmiş**	**Aşılı**
Anti-HBc	–	–	–*	+	+/–	+	–
Anti-HBe	–	–	–	–	+/–	+/–†	–
Anti-HBs	–	–	–	–	–	+	+
HBeAg	–	+	+	+	–	–	–
HBsAg	+	+	+	+	+	–	–
Enfeksiyöz virus	+	+	+	+	+	–	–

HBeAg, hepatit Be antijeni; HBsAg, hepatit B yüzey antijeni.
**Anti-HBc IgM bulunmalıdır.*
†Kronik hastalıktan sonra Anti-HBe negatif olmalıdır.

HBV aşıları subunit aşılardır. İlk HBV aşısı kronik enfekte kişilerden elde edilen insan plazmasındaki 22-nm'lik HBsAg partiküllerinden türetilmiştir. Genetik olarak düzenlenmiş olan bugünkü aşı, HBsAg için S geni içeren plazmidin bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae* içerisine konulması ile üretilmiştir. Protein, partiküller oluşturacak biçimde kendiliğinden bir araya gelir ve bu immünojenitesini arttırır.

Aşılama, ilk aşıdan 1 ve 6 ay sonra ikinci ve üçüncü aşılar yapılacak şekilde, üç enjeksiyondan oluşan bir seri halinde uygulanmalıdır. Üç doz aşının tamamının yapıldığı kişilerin %95'ten fazlası, koruyucu antikor geliştirir. Tek serotip ve kısıtlı konak çeşitliliği (insanlar), immünizasyon programının başarılı olmasını sağlar.

Kan ve vücut sıvılarından evrensel korunma önlemleri, HBV bulaşını sınırlamak için kullanılır. Tüm hastaların enfekte olduğu varsayılmalıdır. Eldiven, kan ve vücut sıvılarıyla uğraşıldığında gerekli olup, ayrıca koruyucu giysi ve gözlük de kullanılabilir. İğne ve kesici aletler için özel bir dikkat sarf edilmelidir. HBV ile kontamine materyal %10'luk çamaşır suyu ile dezenfekte edilebilir; ancak birçok zarflı virüsün aksine, HBV deterjanlar tarafından inaktive edilememektedir.

Hepatit C ve G Virüsleri

Hepatit C virüsü, NANBH'li bir kişinin kanı ile enfekte bir şempanzeden, viral RNA'nın izolasyonu ile 1989 yılında tanımlanmıştır. Kandan elde edilen viral RNA, ters transkriptaz ile DNA'ya çevrilmiş, proteinleri eksprese edilmiş ve NANBH'li kişilerden elde edilen antikorlar daha sonra viral proteinleri saptamada kullanılmıştır. Bu çalışmalar, halen hücre kültüründe üretilemeyen bu virüsü saptamada kullanılan ELISA'nın, genomik yöntemlerin ve diğer testlerin gelişimine yol açmıştır.

HCV, NANBH virüs enfeksiyonlarının başlıca nedenidir. Kanların HCV açısından rutin taranmasından önce ise transfüzyona bağlı hepatitlerin ana etkeniydi. Dünyada 170 milyondan, Birleşik Devletler'de 4 milyondan fazla HCV taşıyıcısı vardır. HCV, HBV'dekine benzer yollar ile bulaşır, ancak persistan kronik hepatit oluşturma potansiyeli daha fazladır. Kronik hepatit sıklıkla siroza ve potansiyel hepatosellüler karsinoma yol açar. HCV epidemisinin önemi, laboratuvara dayalı tarama süreçlerinin gelişimi ile daha belirgin hale gelmiştir.

Yapı ve Replikasyon

HCV, **Flaviviridae** ailesindeki *Hepacivirus* genusunun tek üyesidir. 30 ile 60 nm çapında, **pozitif yönelimli RNA genomuna** sahip ve **zarflıdır**. HCV genomu (9100 nükleotid), iki glikoproteini (E1, E2) içeren 10 proteini kodlar. Glikoprotein genlerindeki aşırı değişken bölgeler, aşırı bir mutasyon ve antijenik çeşitliliğe neden olur. Böyle bir değişkenlik aşı geliştirilmesini çok zor kılar. Dünyadaki dağılımı değişiklik gösteren altı ana varyant grubu (soy = clade) bulunur.

HCV yalnız insanlar ve şempanzeleri enfekte eder. Moleküler biyolojik yöntemler HCV ekspresyonunun ve replikasyonunun araştırılmasına olanak sağlamıştır. HCV, hepatositler ve B lenfositler üzerinde eksprese edilen CD81 (tetraspanin) yüzey reseptörlerine bağlanır ve ayrıca kendisini düşük dansiteli lipoprotein veya çok düşük dansiteli lipoprotein ile kaplayabilir. Daha sonra hepatositler içerisine alınmak için lipoprotein reseptörlerini kullanır. Virüs, diğer flavivirüsler gibi replike olur. Viryonun bir araya gelmesi ve tomurcuklanması endoplazmik retikulumda olur. HCV proteinleri, tümör nekrotizan faktör reseptörü ve protein kinaz R'ye bağlanarak apopitoz ve interferon-α etkisini inhibe eder. Bu olaylar konak hücresinin ölmesini engeller ve persistan enfeksiyonu kolaylaştırır.

Patogenez

HCV'nin hücre içinde kalabilme becerisi ve konak hücre ölümünü engellemesi persistan enfeksiyonu kolaylaştırır. Ancak karaciğer hastalığı hayatın ilerleyen dönemlerinde oluşur. Hücresel bağışık yanıt, enfeksiyonun ortadan kaldırılmasından olduğu gibi doku hasarından da sorumludur. Karaciğer biyopsilerindeki lenfosit infiltrasyonu, inflamasyon, portal ve periportal fibroz ve lobüler nekrozun boyutu hastalığın ciddiyetini derecelendirmek için kullanılabilir. HCV enfeksiyonu sırasında oluşan sürekli karaciğer onarımı ve hücre çoğalmasının indüksiyonu, PHK gelişiminde özellikle sirotik karaciğerlerde predispozan faktörlerdir. HCV'ye karşı oluşan antikorlar koruyucu değildir ve şempanzelerde deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlardan elde edilen bulgular, HCV'ye bağışıklığın yaşam boyu olmayabileceğini göstermektedir.

Epidemiyoloji

HCV **öncelikle enfekte kan** ve cinsel ilişki ile bulaşır. İntravenöz uyuşturucu kullananlar, dövme yaptıranlar, kan ve organ nakli yapılanlar ve faktör VII ve IX alan hemofili hastaları enfeksiyon yönünden en yüksek riski taşırlar (Kutu 65-5). Neredeyse bütün (>%90) intravenöz uyuşturucu kullanan veya kullanmış olan HIV ile enfekte kişiler, HCV ile enfektedir. HCV, özellikle Güney İtalya, İspanya, Orta Avrupa, Japonya ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde (örnek, Mısırlı kan donörlerinin neredeyse %20'si HCV pozitiftir) yaygındır. **Kronik asemptomatik enfeksiyonların yüksek insidansı,** virüsün toplumda yayılımını kolaylaştırmaktadır. Tarama prosedürleri, kan transfüzyonu ve organ bağışı ile olan bulaş oranlarında azalmaya neden olmuştur, fakat diğer yollar ile bulaş yaygındır.

Klinik Sendromlar (Klinik Olgu 65-1)

HCV üç tip hastalığa neden olur (Şekil 65-13): (1) olguların %15'inde, enfeksiyonun ortadan kalkması ve iyileşme ile giden

Kutu 65-5. Hepatit B, C ve D Virüslerinin Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

Zarflı virüs kurumaya karşı labildir. HBV deterjanlara diğer zarflı virüslerden daha az duyarlıdır.
Virüs asemptomatik dönemde saçılır
HBV (%10) ve HCV (%70) kronik enfeksiyona neden olur

Bulaş

Kan, semen ve vajinal sekresyonlar (HBV: tükürük ve anne sütü) ile
Transfüzyon, iğne batması, uyuşturucu/ilaç gereçleri paylaşımı, cinsel ilişki ve emzirme

Kimler Risk Altındadır?

Çocuklar: kronik enfeksiyon gelişimi ile giden ılımlı asemptomatik hastalık
Yetişkinler: sinsi başlangıçlı hepatit
HDV ile koenfekte veya süperenfekte HBV'li kişiler: ani, fulminan hastalık olasılığını taşıyan daha ciddi semptomlar
Kronik HBV veya HCV'li yetişkinler: siroz ve primer hepatosellüler karsinom için yüksek risk

Coğrafya/Mevsim

Virüsler tüm dünyada bulunur
Mevsimsel sıklığı yoktur

Kontrol Yolları

Yüksek riskli davranışlardan kaçınma
HBV: virüs benzeri partikülden (HBsAg) aşı
Kan ve kan ürünlerinin HBV ve HCV yönünden taranması

HBV, hepatit B virüsü; HCV hepatit C virüsü; HDV, hepatit D virüsü

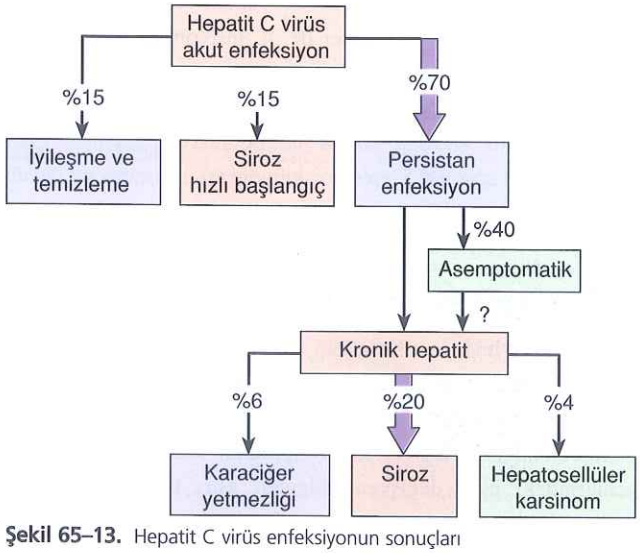
akut hepatit, (2) enfekte kişilerin %70'inde, yaşamın daha ilerisindeki dönemlerde hastalığa ilerleme olasılığı da bulunan kronik persistan enfeksiyon, (3) hastaların %15'inde, siroza giden ciddi, hızlı ilerleme. Viremi, HCV ile kontamine kanın transfüzyonundan 1 ile 3 hafta sonra saptanabilir. Viremi, akut enfeksiyonlu kişilerde 4 ile 6 ay sürerken, persistan enfeksiyonu olanlarda 10 yıldan daha uzun sürer. Akut form, akut HAV ve HBV enfeksiyonlarına benzer, ancak enflamatuar yanıt daha az yoğun ve semptomlar daha ılımlıdır. Daha yaygın olarak (>%70), başlangıçta hastalık asemptomatiktir, fakat kronik persistan hastalığın gelişimine neden olur. Predominant semptom kronik yorgunluktur. Kronik persistan hastalık, 10 ile 15 yıl içerisinde sıklıkla kronik aktif hepatite, 20 yıl sonra ise siroz (kronik olguların %20'si) ve karaciğer yetmezliğine (siroz olgularının %20'si) ilerler. HCV'nin neden olduğu karaciğer hasarı alkol, bazı ilaçlar ve sirozu kolaylaştıran diğer hepatit virüsleri ile şiddetlenebilir. HCV, kronik enfekte hastaların %5'e kadar varan bir kısmında 30 yıl sonra hepatosellüler karsinom gelişimine yol açar.

Klinik Olgu 65–1. Hepatit C Virüsü

Morsica ve arkadaşları (Scand J Infect Dis 33:116-120, 2001) tarafından rapor edilen bir olguda, halsizlik ve sarılık şikayetleri ile kabul edilen 35 yaşındaki bir kadın hasta sunulmaktadır. Artmış kan bilirubin (71.8 µmol/L (normal değer <17 µmol/L) ve aspartat amino transferaz (ALT) (410 IU/L (normal değeri <30 IU/L) düzeyleri karaciğer hasarını göstermektedir. Hepatit A, hepatit B, hepatit C, EBV, CMV ve HIV–1 antikor serolojisi negatiftir. Ancak, HCV genomik RNA sekansları RT-PCR analizi ile saptanmıştır. ALT seviyeleri hastanın kabulünden sonraki üçüncü haftada en yüksek düzeye ulaşıp sekizinci haftada normale dönmüştür. Kanda HCV genomu sekizinci haftaya kadar saptanamamıştır. Anti-HCV antikoru sekizinci hafta saptanmıştır. Cinsel ilişkide bulunduğu kişi tarafından enfekte edildiğinden şüphelenilmiş ve bu durum her iki kişiden elde edilen virüslerin genotiplendirilmesi ile doğrulanmıştır. Doğrulama her iki viral izolatın *E–2* geninin parsiyel sekans analizi ile sağlanmıştır. İzolatlar arasında saptanan %5'lik genetik uzaklık, ilişkisiz suşlardan beklenen ~%20'lik uzaklıktan daha azdır. Analizden önce, hastanın cinsel eşi kronik HCV enfeksiyonunun farkında değildir. HCV, cinsel ilişki ve parenteral yollar ile de geçen HBV'den daha fazla olarak sessiz ve kronik enfeksiyonlara neden olur. Virüsün fark edilemeyen bulaşları bu olguda olduğu gibi virüsün yayılımını kolaylaştırır. Moleküler analizler, HCV genomunun genetik instabilitesini ve bağışık yanıttan kaçmasını sağlayacak şekilde antijenik yapısını değiştirerek kronik enfeksiyon oluşturmasını kolaylaştırdığını göstermiştir.

Laboratuvar Tanısı

HCV enfeksiyonunun tanısı ve belirlenmesi, ELISA ile anti-HCV antikorunun saptanması ve RNA genomunun tespitine dayanır. Serokonversiyon, enfeksiyonun 7. ile 31. haftalarında ortaya çıkar. ELISA, normal donörlerden alınan kanların taranmasında kullanılır. Sonuçlar, HIV'de olduğu gibi Western immünoblot yöntemi ile doğrulanabilir. Antikor viremili kişilerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar veya hemodiyaliz yapılanlarda her zaman saptanamayabilir. Ters transkriptaz polimeraz zincir tepkimesi ("reverse transcriptase polymerase chain reaction") (RT-



Şekil 65–13. Hepatit C virüs enfeksiyonun sonuçları

PCR), dallı-zincir DNA (bDNA) ve diğer genetik teknikler seronegatif kişilerde HCV RNA'sını tespit edebilir ve HCV enfeksiyonlarının tanısında anahtar rol oynayabilirler.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

HCV'nin bilinen tek tedavisi, rekombinant interferon-α veya pegile interferonun (biyolojik ömrünü uzatma amacı ile polietilen glikol ile işleme tabi tutulmuş) tek başına veya ribavirin ile birlikte uygulanmasıdır. Pegile interferon ve ribavirin ile uzun dönem tedavi, %50'ye varan başarı oranı sağlar.

Hepatit G Virüsü

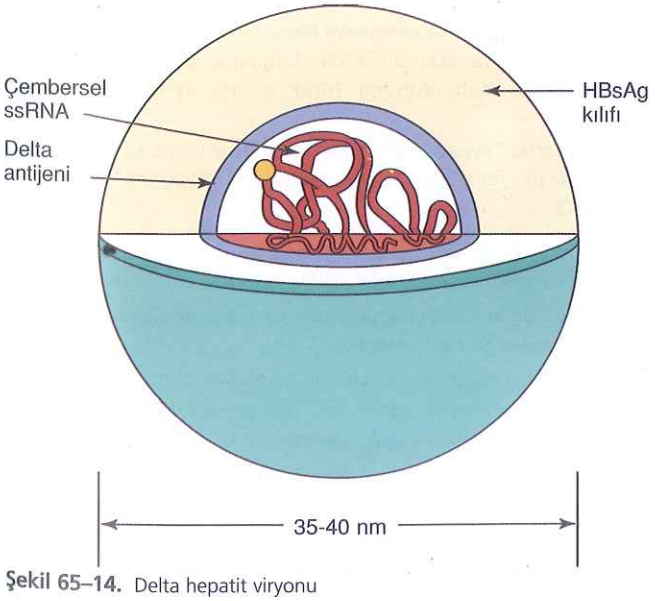
Hepatit G virüsü birçok yönden HCV'ye benzer. Bir flavivirüs olan HGV virüsü kan yoluyla bulaşır ve kronik hepatit hastalığına eğilimlidir. Genomunun RT-PCR veya diğer RNA saptama yöntemleri ile tespit edilmesi ile tanımlanır.

Hepatit D Virüsü

Dünyada yaklaşık 15 milyon kişi HDV (delta ajanı) ile enfektedir ve virüs **fulminan hepatit** enfeksiyonlarının %40'ından sorumludur. HDV, replikasyon ve tek proteinini sağlamada HBV ve hedef hücre proteinlerini kullanması bakımından benzersizdir. "Pirelerin bile pireleri vardır" deyişini kanıtlayan bir viral parazittir. **HBsAg, virüsü paketlemede mutlaka gereklidir.** Delta ajanı, boyutu, genomik yapısı ve replikasyon için yardımcı bir virüse gereksinim duyması bakımından satellit bitki virüslerine ve viroidlere benzer (Şekil 65-14).

Yapı ve Replikasyon

HDV RNA genomu çok küçük (yaklaşık 1700 nükleotid) olup diğer virüslerden farklı olarak tek iplikli RNA'sı çemberseldir ve yoğun baz eşleşmesi sonucunda çomak şekli oluşturur. Viryon, HBV viryonu ile yaklaşık aynı boyuttadır (35-37 nm çapta). Genom, sırayla HBsAg içeren zarf ile çevrelenen delta antijen "core" (özyapı) ile sarılmıştır. **Delta antijeni**, küçük (24 kDa) veya büyük (27 kDa) şekilde olabilmekle birlikte, küçük şekil daha sık görülendir.



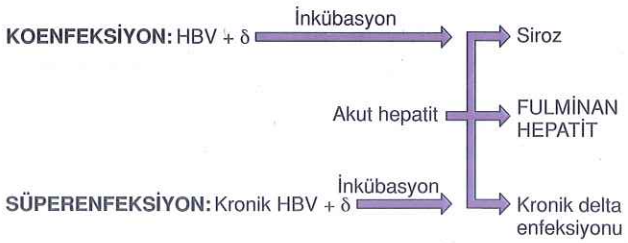
Şekil 65–14. Delta hepatit viryonu

Delta antijeni, zarfında HBsAg bulunması nedeniyle HBV gibi hepatositlere bağlanır ve hücre içerisine girer. HDV genomunun transkripsiyon ve replikasyon süreçleri olağan dışıdır. Konak hücresinin RNA polimeraz II enzimi genomun replikasyonu için bir RNA kopyası yapar. Genom, daha sonra **ribozim** adı verilen bir RNA yapısı oluşturarak, küçük delta antijeni için mRNA oluşturmak üzere RNA halkasını keser. Delta antijen geni, enfeksiyon sırasında bir hücresel enzim (çift iplikli RNA-aktive adenozin deaminaz) tarafından değiştirilir ve böylece büyük delta antijeninin oluşumuna yol açar. Bu antijenin üretimi virüsün replikasyonunu sınırlar, fakat aynı zamanda viryon oluşturmak üzere genomun HBsAg ile birleşmesini sağlar ve daha sonra virüs hücreden salınır.

Patogenez

Delta antijeni, HBV'dekine benzer şekilde kan, semen ve vajinal sekresyonlar ile yayılır. Bununla birlikte, sadece aktif HBV enfeksiyonu olan kişilerde replike olabilir ve hastalık yapabilir. Çünkü iki ajan da aynı yollarla bulaşır; bir kişi HBV ve delta antijeni ile **koenfekte** olabilir. Kronik HBV olan bir kişi delta antijeni ile de **süperenfekte** olabilir. HDV ile süperenfekte olan HBV taşıyıcılarında, delta ajanı ile koenfekte olanlara göre daha hızlı ve ciddi bir ilerleme gelişir. Çünkü HBV ile enfekte kişinin süperenfeksiyonu delta ajanının hemen replike olmasına olanak sağlarken, koenfeksiyon sırasında, HDV replike olmadan önce HBV kendi enfeksiyonunu oluşturmalıdır (Şekil 65-15).

Delta ajanının replikasyonu sitotoksite ve karaciğer hasarı ile sonuçlanır. Delta ajanının persistan enfeksiyonu sıklıkla HBV taşıyıcılarında ortaya çıkar. Antikorların delta antijenine karşı oluşmasına rağmen, korunma HBsAg'nin HDV için dış antijen ve viral bağlanma proteini olması nedeni ile olasılıkla HBsAg'ye bağışık yanıta bağlı gelişir. Karaciğer hasarı HBV hastalığının aksine, delta ajanının doğrudan sitopatik etkisinin HBV



Şekil 65–15. Delta virüs enfeksiyonunun sonuçları. Delta virüs (δ) hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu varlığına gereksinim duyar. HBV ile önceden enfekte olmuş kişinin (taşıyıcı) süperenfeksiyonu, koenfeksiyondan daha hızlı, ciddi ilerleme gösterir *(kısa ok)*.

hastalığının altta yatan immünopatolojisi ile birleşmesi sonucunda oluşur.

Epidemiyoloji

Delta ajanı, altta yatan HBV enfeksiyonu olan çocuklar ve yetişkinleri enfekte eder (bakınız Kutu 65-5); HBV ve HDV ile birlikte süreğen şekilde enfekte olan kişiler virüs için kaynaktır. Delta ajanı, 3 x 10^8 HBV taşıyıcısının yaklaşık %5'ini enfekte edecek şekilde tüm dünyada yaygındır ve Güney İtalya, Amazon havzası, Afrika'nın bazı bölümleri ve Ortadoğu'da endemiktir. HDV enfeksiyonunun epidemileri, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da özellikle yasadışı ilaç (uyuşturucu) kullananlarda ortaya çıkmıştır. HDV, HBV ile aynı yollarla yayılır, aynı gruplar risk altındadır ve damar içi ilaç (uyuşturucu) kullananlar, hemofili hastaları ile diğer kan ürünü alıcıları en fazla risk altındadır. Kan taramaları, kan ürünü alıcılarının riskini azaltmıştır.

Klinik Sendromlar (Kutu 65-6)

Delta ajanı, HBV enfeksiyonunun ciddiyetini arttırır. Fulminan hepatit, delta ajanı ile enfekte olan kişilerde diğer hepatit virüsleri ile enfekte olanlara göre daha yüksek olasılıkla gelişir. Hepatitin bu çok ağır şekli, beyin fonksiyonlarında bozulma (hepatik ensefalopati), uzamış sarılık ve olguların %80'ninde ölümcül olan yaygın karaciğer nekrozuna neden olur. Kronik HBV'li kişilerde, delta antijeni ile kronik enfeksiyon ortaya çıkabilir.

Laboratuvar Tanısı

Delta ajanının varlığı RNA genomu, delta antijeni veya anti-HDV antikorlarının saptanması ile belirlenebilir. Saptamada ELISA ve "radioimmünoassay" yöntemleri kullanılabilir. Hastalığın akut fazında kanda delta antijeni deterjan ile işleme tabi tutulmuş serum örneğinde saptanabilir. RT-PCR teknikleri kanda viryon genomunu tespit etmede kullanılabilir.

Kutu 65-6. Klinik Durum Özetleri

Hepatit A: Kirli bir lokantada yemek yedikten 4 hafta sonra ateş, titreme, baş ağrısı ve halsizlik şikayetleri gelişen 37 yaşında erkek hasta. İki gün içerisinde iştahsızlık, kusma ve abdominal sağ üst kadran ağrısı ve bunları takiben 12 gün süren sarılık, koyu renkli idrar ve dışkı gelişir. Daha sonra semptomlar azalır.

Hepatit B: Damar içi uyuşturucu kullanan 27 yaşındaki kişide kirli iğne kullandıktan 2 ay sonra hepatit semptomları ortaya çıkar.

Hepatit B ve D: Farklı bir damar içi uyuşturucu kullanıcısı, hepatit, mental kapasitede bozulma ve yaygın karaciğer nekrozu geliştikten sonra ölür.

Hepatit C: Fizik muayene sırasında bir kişide karaciğer enzimlerinin artmış olduğu saptanır. HCV kandan ELISA yöntemi ile saptanır. On yıl sonra karaciğer naklini gerektirecek şekilde siroz ve karaciğer yetmezliği gelişir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

HDV hepatiti için bilenen özgün bir tedavi yoktur. Bunun nedeni, delta ajanının replikasyon için HBV'ye bağımlı olması, aynı yollar ile yayılması ve HBV enfeksiyonunun önlenmesinin HDV enfeksiyonunun da önlenmesini sağlamasıdır. HBV aşısı ile bağışıklama, sonraki deltavirüs enfeksiyonundan korur. Eğer bir kişi önceden HBV ile enfekte olmuşsa, delta ajan enfeksiyonu yasal olmayan damar içi ilaç kullanımının durdurulması ve HDV ile kontamine kan ürünlerinden kaçınma sayesinde önlenebilir.

Hepatit E Virüsü

HEV (E-NANBH) (E enterik veya epidemik olduğunu gösterir) predominant olarak fekal-oral yol ile (özellikle kontamine sular aracılığıyla) yayılır (bakınız Kutu 65-2). HEV özgündür, ancak boyutu (27-34 nm) ve yapısı bakımından kalisivirüse benzer. HEV tüm dünyada yaygın olarak bulunmasına rağmen daha çok gelişmekte olan ülkelerde sorun oluşturur. Hindistan, Pakistan, Nepal, Burma, Kuzey Afrika ve Meksika'da epidemiler bildirilmiştir.

HEV hastalığının semptom ve seyri HAV'dakine benzer. Ancak, HEV'deki semptomlar HAV hastalığına göre daha geç ortaya çıkabilir. HEV hastalığı ile ilişkili mortalite oranları %1 ile %2 arasında olup, HAV ile olanın yaklaşık 10 katıdır. HEV enfeksiyonu özellikle hamile kadınlarda ciddi seyreder (mortalite oranı yaklaşık %20).

Olgu Çalışması ve Sorular

Bitkinlik, bulantı ve karında huzursuzluk şikayetleri ile hastaneye başvuran 55 yaşında erkek hasta **(hasta A)**. Hafif ateş, koyu sarı idrar ve karında gerginlik ile hassasiyet belirtileri göstermiş. Hasta Tayland'a yaptığı geziden önceki ay dönmüş.

Kusma, karında huzursuzluk, bulantı, iştahsızlık, koyu renkli idrar ve sarılık şikayetleri ile hastaneye başvuran 28 yaşında kadın hasta **(hasta B)**. Hasta eski bir eroin bağımlısı olduğunu ve iğne paylaşımında bulunduğunu itiraf etmiş. Ayrıca, 3 haftalık gebeymiş.

Koroner arter "bypass" operasyonundan 6 ay sonra, sarılık, bulantı ve kusma şikayetleri ile hastaneye başvuran 65 yaşında erkek hasta **(hasta C)**.

1. Hepatit A, B ve C'nin tanısında yardımcı olan klinik ve epidemiyolojik ipuçları nelerdir?
2. Farklı hepatit enfeksiyonlarını ayırt etmede yardımcı olan laboratuvar testleri nelerdir?
3. Yukarıdaki olguların her birinde en olası viral bulaş yolu nedir?
4. Virüsün bulaşını önlemek için her olguda alınması gereken kişisel ve toplumsal sağlık önlemleri nelerdir?
5. Kronik hastalık yönünden duyarlı olan hastalar hangileridir?
6. Akut ve kronik HBV enfeksiyonlarını ayırt edilmesini sağlayan laboratuvar testleri nelerdir?
7. HBV hastalığı nasıl önlenebilir? Tedavisi nasıldır?

Kaynakça

Blum HE, Gerok W, Vyas GN: The molecular biology of hepatitis B virus. Trends Genet 5:154-158, 1989.

Cann AJ: Principles of Molecular Virology. San Diego, Academic, 2005.

Carter J, Saunders V: Virology: Principles and Applications. Chichester, England, 2007.

Casey JL: Hepatitis Delta Virus. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 307. Heidelberg, Springer-Verlag, 2006.

Catalina G, Navarro V: Hepatitis C: A challenge for the generalist. Hosp Pract 35:97-108, 2000.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Collier L, Oxford J: Human Virology, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2006.

Fallows DA, Goff AP: Hepadnaviruses: Current models of RNA encapsidation and reverse transcription. Adv Virus Res 46:167-196, 1996.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. N Engl J Med 350:1118-1119, 2004.

Hagedorn CH, Rice CM: The Hepatitis C Viruses. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 242. Berlin, Springer-Verlag, 2000.

Hoofnagle JH: Type A and type B hepatitis. Lab Med 14:705-716, 1983.

Knipe DM, Howley PM: Fields Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Lauer GM, Walker BD: Medical progress: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 345:41-52, 2001.

Lok ASF: Chronic hepatitis B. N Engl J Med 346:1682-1683, 2002.

Mason WS, Seeger C: Hepadnaviruses: Molecular biology and pathogenesis. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 162. Berlin, Springer-Verlag, 1991.

Murray PR, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Plageman PGW: Hepatitis C virus. Arch Virol 120:165-180, 1991.

Robinson W, Koike K, Will H: Hepadnavirus. New York, Liss, 1987.

Strauss JH, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

Tam AW, et al: Hepatitis E virus: Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. Virology 185:120-131, 1991.

Taylor JM: Hepatitis delta virus. Virology 344:71-76, 2006.

Voyles BA: The Biology of Viruses, 2nd ed. Boston, McGraw-Hill, 2002.

Web Siteleri

Gilroy RK, Mukhrjee S: Hepatitis A (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/MED/topic991.htm

Hepatitis B Foundation: Statistics (online): Available at http://www.hepb.org/hepb/statistics.htm

Centers for Disease Control and Prevention, Viral Hepatitis Resource Center (online): Available at http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/index.htm

Mukhrjee S, Dhawan VK: Hepatitis C (2006, online): Available at http://www.emedicine.com/med/topic993.htm

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Hepatitis fact sheet online: Available at http://www3.niaid.nih.gov/topics/hepatitis/

Sutphen SK: Hepatitis A and B Vaccines (online): Available at www.medscape.com/viewprogram/7956_pnt

66

Alışılmadık Yavaş Virüsler: Prionlar

Çeviren: Aykut Özkul

Alışılmadık yavaş virüsler yavaş nörodejeneratif hastalıklar olan süngerimsi beyin patolojilerine neden olurlar. Bu bozukluklar arasında insanların Kuru, Creutzfeldt-Jacob hastalığı (CJD), varyant CJH (vCJD), Gerstmann-Sträussler Scheinker (GSS) sendromu, ailesel ölümcül uykusuzluk hastalığı (FFI) ve sporadik ölümcül uykusuzluk yer alır. Hayvan hastalıkları arasında ise scrapie, sığırların süngerimsi beyin hastalığı (BSE) (Deli Dana Hastalığı), kronik zayıflama hastalığı (değişik geyik türlerinde) ve vizonların bulaşıcı ensefalopatisi (Kutu 66-1). 1990'ların sonlarında, Birleşik Krallık'ta BSE salgınları ve CJD'nin hızlı gelişen ve daha genç yaştaki (40 yaş) insanları etkileyen şekli meydana gelmiştir. Diğer taraftan CJD, FFI ve GSS sendromlarının genetik insan hastalıkları olma özellikleri de vardır.

Yavaş virüs ajanları filtre edilebilen ve hastalığı nakledebilen ancak diğer taraftan standart virüs tanımlamasına uymayan ajanlardır (Tablo 66-1). Alışılagelmiş virüslerden farklı olarak, bu ajanların viryon yapısı veya genomları yoktur, immün cevabı uyarmazlar ve ısı, dezenfektanlar ve radyasyonla inaktivasyona ciddi derecede direnç gösterirler. Yavaş virüs ajanları mutant veya **prion (protein yapıda küçük enfeksiyöz partikül)** olarak bilinen ve hastalığı oluşturan ve nakleden konak proteinin yapısal olarak farklılaşmış şeklidir.

Uzun inkübasyon süresinden sonra bu ajanlar santral sinir sisteminde tahribata yol açar ve subakut spongiform (süngerimsi) beyin hastalığı oluştururlar. İnsanlarda 30 yıla kadar uzayabilen uzun inkübasyon süresi bu ajanlarla çalışmayı zorlaştıran en önemli etmendir. Carlton Gajdusek Kuru'nun enfeksiyöz bir etiyolojisi olduğunu gösterdiği ve ajanı incelemek üzere bir metot geliştirdiği için Nobel Ödülü kazanmıştır. Stanley Prusiner Scrapie ajanı için bir hamster enfeksiyon modeli geliştirmesi sebebiyle 1997'de Nobel Ödülü kazanmıştır. O ve çalışma arkadaşları ajanı saflaştırıp karakterize etmiş, daha sonra scrapie ve diğer prion ajanlarının genlerini klonlamışlar ve prion proteinin (PrP) hastalığı oluşturmak için yeterli olduğunu göstermişlerdir.

Yapı ve Fizyoloji

Önceleri yavaş virüs ajanlarının 100 nm çapından daha büyük partikülleri tutan filtre sistemlerinden geçebilmeleri sebebiyle virüs olduğundan şüphelenilmiştir. Prionlar, virüslerden farklı olarak formaldehitin de içinde bulunduğu geniş bir kimyasal, ultraviyole radyasyon ve 80°C'ye kadar ısıtma gibi fiziksel uygulamalara dirençlidirler.

Bu ajanların prototipi hamsterlere adapte edilen scrapie'dir. Scrapie ile enfekte hamsterlerin beyninde scrapie ile ilişkili fibriller oluşur. Bu fibriller enfeksiyözdür ve prion taşırlar. Tespit edilebilir nükleik asitten yoksun prion, proteazlara dirençli, 27-30 Kda büyüklüğünde **PrP^{Sc}** (scrapie benzeri prion proteini) olarak adlandırılan hidrofobik glikoproteinler içerir. İnsanlar ve diğer hayvanlar, fonksiyonu tam bilinmeyen, hücre membranına son serin rezidüsü ve özel bir lipid olan glikofosfatidilinositol (GPI bağlı protein) ile bağlanan **PrP^{C}** (hücresel prion protein) proteinini kodlarlar. PrP^{C} ve PrP^{Sc} özdeş olabilecek kadar yakın benzerlik gösterirken aralarındaki proteinin üçüncül yapısındaki katlanmalarda farklılıklara yol açan protein kıvrımı değişiklikleridir (Tablo 66-2). PrP^{Sc} proteaz dirençlidir, amiloid fibrilleri içinde kümeleşir, hücredeki stoplazmik veziküllerde bulunur ve hücreden salınır. Diğer taraftan PrP^{C} ise proteaz duyarlıdır ve hücre yüzeyinde bulunur.

Atipik bir proteinin böyle bir hastalığa ne şekilde yol açabildiğini açıklamak için birçok teori üretilmiştir. PrP^{Sc}, hücre yüzeyindeki normal PrP^{C}'ye bağlanarak, onun tekrar kıvrılmasına ve PrP^{Sc}'nin yapısını elde etmesine neden olur. PrP^{C}'nin alfa helikal yapısı PrP^{Sc}'nin çok tabakalı beta yapısına değiştirilir ki bu durumda hücreden serbest kalarak beyinde amiloid benzeri plaklar halinde kitlesel yığılım sergiler. Hücre sonra PrP^{C}'yi yineler ve siklus böylece devam eder. PrP^{C}'nin insan versiyonu 20. kromozom üzerine şifrelenir. Bu plakların konağın kendi

Kutu 66-1. Yavaş Virüs Hastalıkları

İnsan

Kuru
Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD)
Varyant CJD (vCJD)
Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS sendromu)
Ölümcül ailesel uykusuzluk (FFI)
Sporadik ölümcül uykusuzluk

Hayvan

Scrapie (koyun ve keçiler)
Vizonların bulaşıcı ensefalopatisi
Sığır süngerimsi ensefalopati (BSE; deli dana hastalığı)
Kronik bitkinlik hastalığı (yabani geyikler)

proteinini içermesi, spongiform ensefalopatili hastalarda neden bu ajanlara karşı bir immün yanıt eksikliği olduğunu açıklamaktadır.

PrP^{Sc}'nin farklı suşları, PrP^{C}'deki mutasyonlar ya da proteinde kendi kendini devam ettiren alternatif kıvrılma kalıplarına bağlı olarak oluşur. Kodon 129'daki spesifik mutasyonlar vCJD hastalığının şiddetini belirlemektedir. Genetikten ziyade, yapısal mutasyon prionları virüslerden ayırt eden önemli bir özelliktir. PrP^{Sc} kümeleştiğinde, her bir yeni PrP^{Sc} üzerine yapısını geçiren bir kalıp olarak rol oynar, yani yeni bir viral genoma dizisini kopyalayan (DNA ya da RNA) bir viral kalıp gibi davranır. Farklı

Tablo 66-1. Klasik Virüs ve Prionların Karşılaştırması

	Virüs	Prion
Filtre edilebilir enfeksiyöz	Evet	Evet
Nükleik asit varlığı	Evet	Hayır
Tanımlanmış şekil	Evet	Hayır
Protein varlığı	Evet	Evet
Dezenfeksiyon aracı		
Formaldehit	Evet	Hayır
Proteazlar	Bazen	Hayır
Isı (80°C)	Çoğu	Hayır
İyonize ve ultraviole ışın	Evet	Hayır
Hastalık:		
Sitopatik etki	Evet	Hayır
İnkübasyon süresi	Virüse bağlı	Uzun
Bağışık yanıt	Evet	Hayır
İnterferon üretimi	Evet	Hayır
Yangısal cevap	Evet	Hayır

Tablo 66-2. Scrapie Protein (PrP^{Sc}) ve (Normal) Hücresel Prion Proteinin (PrP^{C}) karşılaştırması

	PrP^{Sc}	PrP^{C}
Yapı	Küresel	Uzamış
Protein direnci	Evet	Hayır
Scrapi fibril varlığı	Evet	Hayır
Hücrede yerleşim	Sitoplazmik vezikül ve hücre dışı	Plazma membranı
Siklüs	Günler	Saatler

yapısal suşlar farklı özelliklere ve değişen hastalık görünümlerine (örneğin, inkübasyon periodu) yol açabilir.

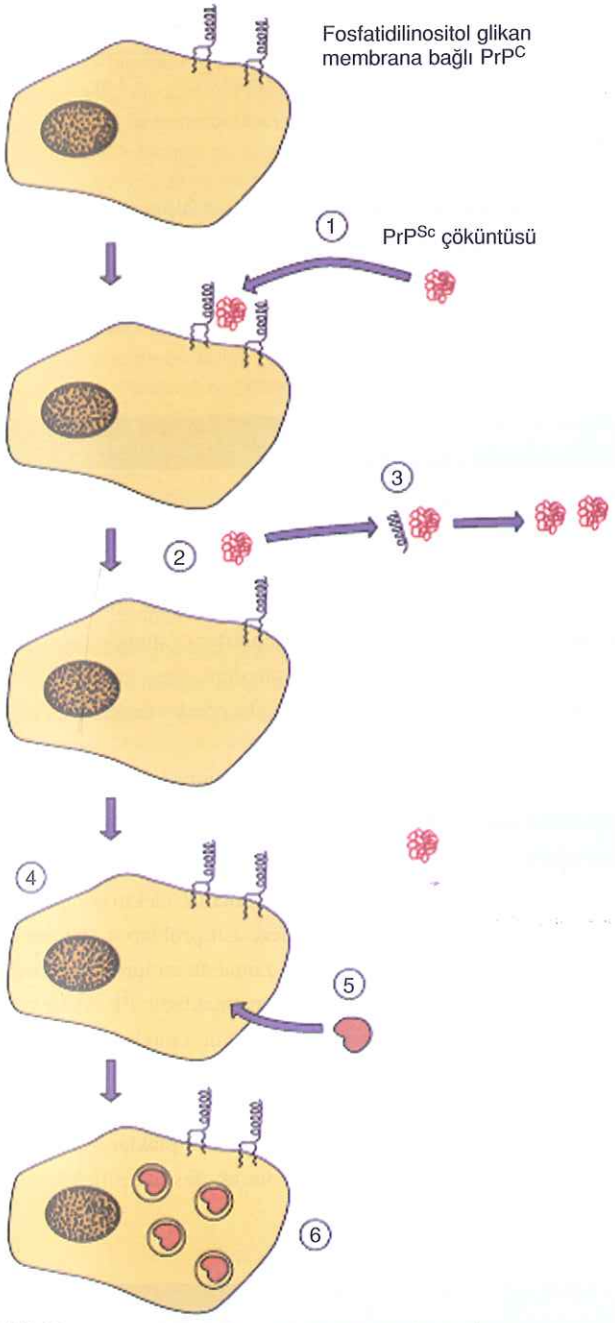
Patogenez

Spongiform ensefalopati, vakuollerden zengin nöronlar ve bunlarda fonksiyon kayıpları bulunmakla birlikte immün cevap ya da inflamasyon görülmemektedir (Kutu 66-2). Nöronların vakuolleşmesi, amiloid plaklarının ve fibrillerin oluşumu, astrosit proliferasyonu ve hipertrofisi ve nöronlarla bitişik glial hücrelerin füzyonu gözlemlenen patolojilerdir (Şekil 66-1). PrP^{Sc} nöronlar ve fagosit hücreler tarafından alınır fakat parçalanması zordur ve bu özelliği sebebiyle de beyin dokusunun vakuolasyonuna neden olur. Ayrıca, prionlar beyinde yüksek yoğunluklara ulaşarak sonraki dönemde doku hasarına katkıda bulunurlar. Prionların beyinden başka dokulardan da izole edilebilmelerine rağmen hastalık sadece beyinde meydana gelir. Vücutta ajana karşı hiç bir yangı ya da immün cevap meydana gelmez ki bu durum hastalığın klasik viral ensefalitlerden ayırt edilmesine yardımcı olur. Önemli bir protein ipucu (14-3-3 beyin proteini) semptomatik kişilerin beyin-omurilik sıvısından belirlenebilir.

CJD ve kuru için inkübasyon periyodu 30 yıl kadar uzun olabilir, ancak semptomlar başladıktan sonra bir yıl içinde hasta ölür.

Kutu 66-2. Yavaş Virüslerin Patojenik Özellikleri

In vitro şartlarda sitopatik etkileri yoktur.
Uzun çoğalma süreleri (en az 5.2 gün)
Uzun inkübasyon süresi
Nöronlarda vakuolizasyon (süngerimsi görünüm), amiloid benzeri plaklar, gliosise neden olur.
Semptomlar arasında kas kontrolü kaybı, titremeler ve bunama yer alır.
Antijenitesi yoktur.
Yangısal reaksiyon yoktur.
Bağışık yanıt yoktur.
İnterferon üretimi yoktur.



Şekil 66–1. Prionların proliferasyon modeli. PrP^C hücre duvarına fosfatidilinositol glikan lle bağlanmış normal bir hücresel proteindir. PrP^{Sc} bir hidrofobik protein olup kendi kendine ve PrP^C ile birlikte hücre duvarına çöker *(1)*. PrP^C, PrP^{Sc}'nin yapısal şeklini kazanır ve hücreden ayrılır *(2)* ve PrP^{Sc}'ye dönüşür *(3)*. Hücre yeni PrP^C sentezler *(4)* ve siklus devam eder. PrP^{Sc} formu nöronlar tarafından alınır *(5)* ve birikerek *(6)* hücreye süngerimsi bir görünüm verir.

Epidemiyoloji

CJD ağırlıklı olarak (1) enjeksiyon, (2) kontamine doku (örn. kornea) transplantasyonu, (3) kontamine medikal aletler (örn. beyin elektrotları) ve (4) gıdalarla (Kutu 66-3) bulaşır. CJD genellikle 50 yaşından büyük insanları etkiler. CJD, FFI ve GGS sendromu aynı zamanda kalıtsaldır ve bu hastalıkların genetik hikayeleri ile ilgili aileler tanımlanmıştır. Bu hastalıklar nadir görülmelerine karşın tüm dünyada görülebilir.

Kutu 66-3. Yavaş Virüsler Tarafından Oluşturulan Hastalığın Epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler
Ajanlar standart viral dezenfeksiyon prosedürlerine dayanıklıdır. Hastalıklar 30 yıl kadar süren çok uzun bir inkübasyon periyoduna sahiptir.
Bulaşma
Bulaşma enfekte doku aracılığıyla meydana gelir, sendromlar kalıtsal olabilir. Enfeksiyon derideki sıyrıklar, kontamine dokuların transplantasyonu (örneğin, kornea), kontamine medikal araçlar (örneğin, beyin elektrotları) ve enfekte doku enjeksiyonu yoluyla oluşur.
Kimler Risk Taşır?
Yeni Gine'nin bazı kabilelerindeki kadınlar ve çocuklar kuru açısından risk altındadırlar. Cerrahlar, transplant ve beyin cerrahisi hastaları ve diğerleri CJD VE GSS sendromundan dolayı risk altındadır.
Coğrafya/Mevsim
GSS sendromu ve CJD tüm dünyada sporadik oluşumlar şeklindedir. Mevsimsellik özelliği yoktur.
Kontrol Yolları
Tedavisi yoktur. Dinsel kanibalizm törenlerinin bitirilmesi kurunun yok olmasını sağladı. vCJD bulaşmasını önlemek için hayvan yemlerinden hayvansal ürünlerin çıkarılması. GSS Sendromu ve CJD için, nöroşirurjikal aletler ve elektrotlar, %5 hipoklorit solüsyonu veya 1 M sodyum hidroksit ile veya 15 psi'de bir saat süreyle otoklavlanarak dezenfekte edilmelidir.

CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; GSS, Gerstmann-Sträussler-Scheinker.

Kuru, Yeni Gine'nin yüksek dağlarının küçük bir bölümünde sınırlı kabilelerde görülür. Bu hastalığın isminin anlamı "sarsıntı" veya "titreşim" dir ve Yeni Gine'nin bazı kabilelerindeki kanibalistik (yamyamlık) geleneği ile ilişkilidir. Araştırmacı Gajdusek bölgeye gittiğinde, kabile insanlarının ölmüş yakınlarının vücutlarını yemek gibi bir geleneklerinin olduğunu gözlemledi. Gajdusek çalışmalarına başladığında, kadın ve çocukların özellikle buna daha duyarlı olduklarını tespit etti ve bunun sebebi olarak kadın ve çocukların etleri hazırlamaları ve pek istenmeyen iç organ ve beyin kısımlarını yemeleri olduğunu kaydetti. Enfeksiyon riski bu insanlarda daha yüksekti çünkü kontamine dokuya temas ediyorlardı ve bu da konjunktiva ve derideki sıyrıklardan ajanların vücuda girmesine imkan veriyordu. Ayrıca, kadın ve çocuklar en yüksek düzeyde Kuru ajanı içeren sinir dokusunu yiyorlardı. Kannibalistik geleneğin durması, Kuru'nun yayılmasını da durdurmuştur.

Klinik Olgu 66–1. Creutzfeld-Jakop Hastalığının Transfüzyon Yoluyla Bulaşması:

Wroe tarafından bildirilen bir vakada, (Lancet 368:2061-2067,2006), 30 yaşındaki bir erkek yorgunluk ve konsantrasyon güçlüğü nedeniyle aile doktoruna başvurmuştur. Bu semptomlarla solunum sistemi enfeksiyonundan şüphelenilmiştir. Nörolojik kontroller, hasta için normal bulunmuştur. Olgunun hikayesine göre, hasta yedi yıl önce operasyon esnasında, bir yıl sonra varyant Creutzfeld-Jacob Hastalığı (vCJD) sebebiyle ölmüş bir donöre ait bir ünite kan almış. Altı ay içinde hasta, dengesini sağlamada zorluk (sendelemeye eğilim), bazı hafıza problemleri, ellerinde titreme, bacaklarında şiddetli bir acıdan şikayetçi olmaya başlamıştır. O sıralar, görmesinde veya mental durumunda herhangi bir problem yoktur. Takip eden diğer altı haftadan sonra, hastada mental denge ve hafıza kaybı, denge sağlama ve yürümede sıkıntı ortaya çıkmıştır. Beyin MRI tetkiki ve elektroensefalogramda bazı değişikliklerin görülmesini takiben kan testi ile vCJD proteininin (PrP^{sc}) varlığı gösterilmiştir. Hastanın mental durumu ve fiziksel yetenekleri düşmeye devam ederek hasta sessizleşmiş, yatalak, dışarıya karşı yanıtsız bir hale gelmiş ve transfüzyondan 8 yıl 8 ay sonra da ölmüştür. Beyinden alınan otopsi örneklerinin western immünoblot analizinde PrP^{sc} proteini tespit edilmiştir. Ayrıca beyinde PrP plakları ve spongiform ensefalopati tablosu gözlemlenmiştir.

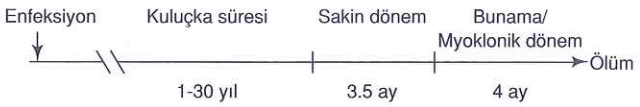
Prion hastalıklarının uzun inkübasyon süresi nedeniyle, CJD'nin transfüzyon ile bulaşmasının önlenmesi oldukça zordur. Varyant CJD hastalığının normale göre daha hızlı bir başlangıcı izlenmiştir ve tanımlanan bu olguda beş aşamalı klasik seyir göstermiştir: İnkübasyon (6 yıl); (2) sessiz yorgunluk ve konsantrasyonda güçlük dönemi (18 ay); (3) progressif nörolojik düşüş (9 ay); (4) geç nörolojik faz (4 ay); ve (5) terminal faz. Günümüzde, hastaların tonsillerinden (veya otopside beyinden) alınan örneklerinde immünoblot analizi ile PrP^{sc} normal proteinden ayırt edilebilmektedir.

1980'lerde Birleşik Krallık'ta yaygın şekilde oluşan BSE'nin (deli dana hastalığı) ve genç insanlarda (45 yaştan az) sıra dışı insidensi ile daha hızlı seyreden CJD'nin yeni bir varyantının kaynağının, kontamine sığır etleri olduğu düşünülmüştür. Sığırların enfeksiyonuna, daha çok sığır yemlerinde protein kaynağı olarak kullanılan kontamine olmuş hayvan yan ürünlerinin (örn. koyun mezbaha artıkları, bağırsak ve beyinler) kullanımı neden olmuştu. Kontamine sığır etlerinin yenmesiyle oluşan 153 vCJD vakasının %98'inden fazlası Birleşik Krallık'ta ortaya çıkmıştır.

Kutu 66-4. Klinik Özetler

CJD: 63 yaşındaki adam zayıf hafıza ile görme ve kas koordinasyonunda güçlükten şikâyetçiydi. Bir yıllık zaman süresince, hastada hafif bunama ve düzensiz ani hareketler, artan kas fonksiyon kaybı gelişmiş ve sonrasında ölmüştür.

VCJD: 25 yaşında hasta bir psikiyatrist tarafından korku ve depresyon için muayene edilmiştir. İki aydan sonra denge ve kas kontrolünde problemler tespit edilmiş ve hatırlamada güçlük çekmeye başlamıştır. Hastada miyoklonus gelişmiş ve hastalığın ortaya çıkışından itibaren 12 ay sonra ölmüştür.



Şekil 66–2. Bulaşıcı Creutzfeldt-Jakob hastalığının seyri.

Prion hastalıkları enfeksiyona ek olarak bilinen hiçbir geçmişi olmadan da genetik ya da sporadik olarak ortaya çıkabilir. Gerstmann-Straussler-Scheinker (GGS) sendromu ve Ölümcül Kalıtsal Uykusuzluk (FFI) aynı zamanda genetik prion hastalıklarıdır.

Klinik Sendromlar (Klinik Olgu 66-1, Kutu 66-4)

Daha önce belirtildiği üzere yavaş virüs ajanları uzun inkübasyon periyodu ile başlayan progressif, dejeneratif, nörolojik bir hastalığa neden olur. Ancak hastalık semptomlarının ortaya çıkışından sonra hızla bir ölüme neden olan bir süreç söz konusudur. Spongiform ensefalopatiler (süngerimsi beyin hastalıkları) kas kontrol kaybı, sarsılma, kas gruplarında ani titreme, kasılma, koordinasyon kaybı, hızlı ilerleyen bunama (demans) ve ölüm ile karakterizedir.

Laboratuvar Tanısı

Dokudaki prionların tespiti için direk olarak elektron mikroskop kullanımı, antijen taraması ve nükleik asit probları kullanımı gibi direk teşhis metotları yoktur. Aynı zamanda antiprion antikorunu tespit eden hiç bir serolojik test bulunmamaktadır. İlk tanılar klinik temellerde yapılmak zorundadır. Tanının onaylanması tonsilla biyopsi örneklerinde PrP antikoru kullanarak yapılan Western blot uygulamaları ile proteinaz-K'ya dirençli PrP'nin aranması ile yapılabilir. Otopside, karakteristik amiloid plaklar, spongiform vakuoller ve immunohistolojik olarak tespit edilebilen PrP gözlemlenebilir.

Tedavi, Önlem ve Kontrol

CJD veya Kuru için herhangi bir tedavi yoktur. Bu hastalıklara neden olan ajanlar, diğer virüsler için kullanılan formaldehit, deterjan ve iyonize radyasyon içeren dezenfeksiyon prosedürlerinden etkilenmezler. Otoklavda 15 psi'de 1 saatte veya %5'lik hipoklorid solusyonu ile veya 1,0 M NaOH ile muamele etmek dekontaminasyon için kullanılabilir. Çünkü bu ajanlar aletler ve beyin elektrotları üzerinde taşınabilirler, böyle nesneler tekrar kullanılmadan önce dezenfekte edilmelidirler.

Birleşik Krallık'ta BSE ve vCJD'nin ortaya çıkışı, hayvan yemlerinde yasaklanan hayvan ürünlerindeki üretim mevzuatının düzenlenmesini ve sığırların çok daha dikkatli takibini gündeme getirmiştir.

Olgu Çalışması ve Sorular

70 yaşında bir kadın şiddetli baş ağrısı şikayetine ek olarak keyifsiz görünüyor, dışarı karşı duyarsız ve sağ elinde sürekli titremesi söz konusudur. Bir ay sonra, hafıza kaybı ve şaşırma şekilleniyor. Hastanın durumu kötüye gidiyor ve semptomların başlamasından 2 ay sonra bi ve trifazik kısa dalga kompleksleri ile belirgin anormal elektroensefalografi bulguları elde ediliyor. Üçüncü aydan itibaren koma benzeri döneme giriliyor. Hastanın ara sıra kol ve bacaklarında spontan klonik seğirmeler ve yüksek sese karşı miyoklonik korku tepkileri kaydediliyor. Hasta belirtilerin başlamasından 4 ay sonra pnömoni sebebiyle ölüyor. Otopside önemli bir bulgu tespit edilemiyor. Mikroskopik muayenede, serebral kortekste astrositik gliozis, fibriller ve hücre içi vakuolizasyon bulguları tespit ediliyor. Herhangi bir şişme ve yangısal reaksiyon bulunamıyor.

1. Ayırıcı tanıda verilen semptomlar temelinde hangi viral nörolojik hastalıklar düşünülebilir? Hangi diğer hastalıklar dikkate alınır?
2. Alışılmadık yavaş virüs ajanlarının (prionlar) neden olduğu hangi hastalıkların karakteristikleri postmortem bulgular arasında önemlidir?
3. Hangi postmortem bulgular alışılmadık yavaş virüs hastalıklarını diğer bilinen nörolojik viral hastalıklardan ayırt etmede önemli rol oynar?
4. Patolog postmortem muayeneler sırasında enfeksiyondan korunmak adına hangi tedbirleri almalıdır?

Kaynakça

Belay ED: Transmissible spongiform encephalopathies in humans. Annu Rev Microbiol 53:283-314, 1999.

Brown P, et al: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by Western blot identification. N Engl J Med 314:547-551, 1986.

Cohen J, Powderly WG: Infectious diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Flint SJ, et al: Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2nd ed. Washington, DC, ASM Press, 2003.

Hsich G, et al: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 335:924-930, 1996.

Knipe DM, Howley PM: Fields' Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Manson JC: Understanding transmission of the prion diseases. Trends Microbiol 7:465-467, 1999.

Prusiner SB: Molecular biology and genetics of neurodegenerative diseases caused by prions. Adv Virus Res 41:241-280, 1992.

Prusiner SB: Prions, Prions, Prions. In Curr Top Microbiol Immunol, vol 207. Berlin, Springer-Verlag, 1996.

Web Siteleri

Freudenrich CC: How mad cow disease works (online): Available at http://science.howstuffworks.com/mad-cow-disease6.htm

National Institutes of Health: Prion disease at NIH Genetics Home Reference (online): Available at http://ghr.nlm.nih.gov/condition=priondisease

Prion data (online): Available at http://www.priondata.org

67

Virüslerin Hastalıklarda Rolü

Çeviren: Tercan Us

Viral enfeksiyonlar çoğunlukla belirti vermeyen ya da hafif seyirli ve tedavi gerektirmeyen hastalıklara yol açarlar. Soğuk algınlığı, grip, grip benzeri sendromlar ve gastroenterit en yaygın görülen viral hastalıklardır. Diğer viral enfeksiyonlar ise doku ve organ tutulumu ile karakterize sitoliz veya immüno patolojik değişiklikleri indükleyerek hayatı tehdit eden ciddi seyirli hastalıklardır. Genellikle semptom oluşumu ve viral enfeksiyonun şiddetini belirleyen faktörler şunlardır. 1. Virüs hayati organlara erişmeden veya belirgin bir hasar oluşturmadan önce hastanın enfeksiyonun oluşumunu engelleme veya kısa sürede başlayan enfeksiyonu yenme gücü. 2. Hedef dokunun tipi ve virüsün virülansı. 3. Organizmanın oluşan hasarı tamir etme yeteneği.

Daha önceki bölümlerde hastalık oluşturan virüsler ele alınmıştır. Bu bölümde ise viral hastalıklar, oluşturdukları semptomlar, hedef organ tutulumu ve konak faktörleri göz önüne alınarak tartışılmıştır.

Viral Hastalıklar

Viral hastalıkların büyük bir çoğunluğu, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri ağız ve genital sistem epitelyum ve mukozaları, lenfoid doku, karaciğer ve diğer organlarla, santral sinir sistemini ilgilendirir.

Ağız ve Solunum Sistemi Enfeksiyonları

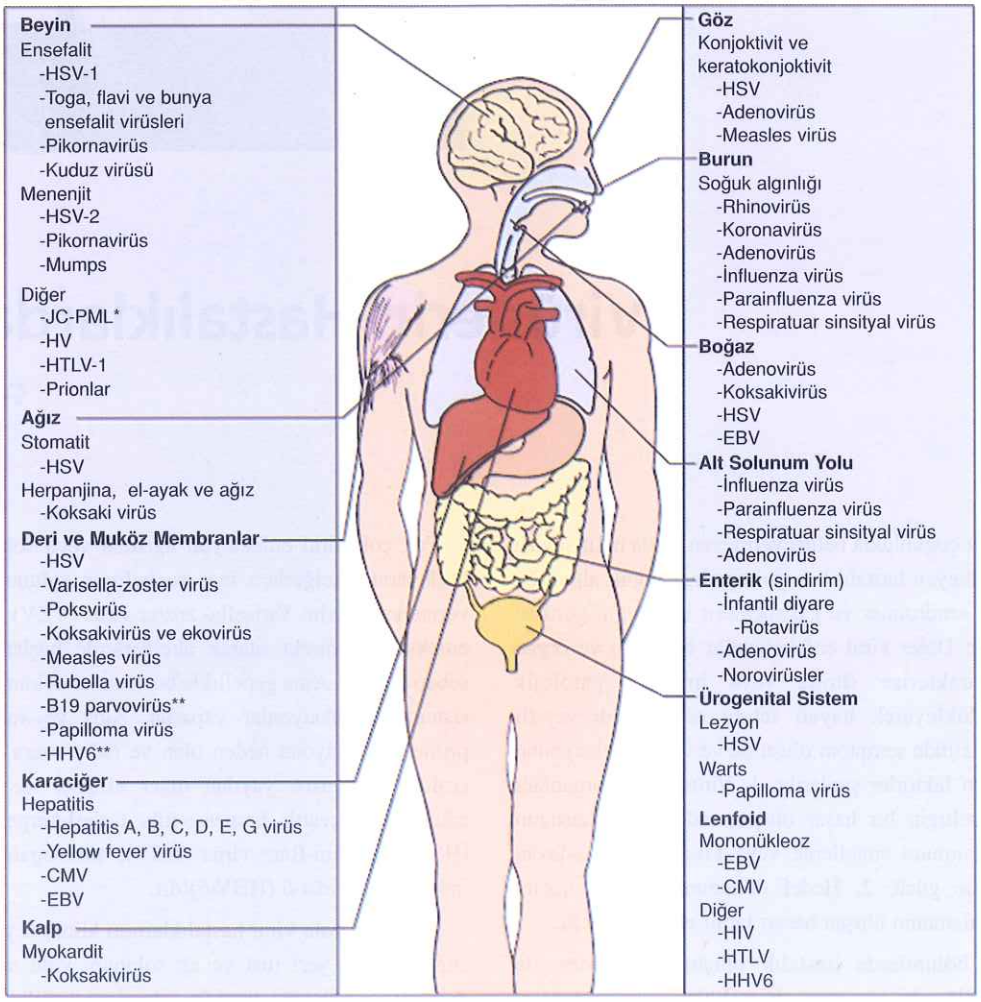
Orofarinks ve solunum yolları, viral enfeksiyon ve hastalıkların en **sık görüldüğü bölgelerdir** (Tablo 67–1). Bulaşma, hava yoluyla damlacıklar ve aerosollerle veya su ve besinlerle ya da ellerle ve yakın temasla olur. Farklı pek çok virüs ailesi benzer solunum sistemi belirtilerine neden olur. Örneğin bronşiyolit tablosuna hem respiratuvar sinsityal virüs hem de parainfluenza virüs yol açabilir. Buna karşılık aynı virüs farklı kişilerde farklı kinik tabloya neden olabilir. İnfluenza virüsü, bir kişide hafif seyirli üst solunum enfeksiyonuna neden olurken bir başka kişide hayatı tehdit eden ciddi seyirli pnömoniye yol açabilir.

Pek çok viral enfeksiyon ağızdan veya solunum yollarından başlayarak akciğerlere iner ve belirgin solunum yolu belirtileri vermeden yayılır. Varisella- zoster virüs (VZV) ve kızamık virüsü enfeksiyonu direkt olarak akciğerlerde başlatır ve pnömoniye sebep olabilir. Ama genellikle bu virüsler döküntülerle karakterize sistemik enfeksiyonlar yaparlar. Ağız ve solunum yollarında primer enfeksiyona neden olan ve daha sonra buradan vücudun çeşitli bölgelerine yayılan diğer virüsler ise rubella, mumps, enterovirüs, çeşitli herpes virüs türleri-herpes simpleks virüs (HSV), Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve insan herpesvirüs-6 (HHV-6)'dır.

Solunum yolu viral hastalıklarının klinik seyri, virüsün yapısı, enfeksiyonun yeri (üst ve alt solunum yolu sistemi), immünite durumu ve hastanın yaşıyla yakından ilişkilidir. Enfeksiyonlara karşı korunmada etkin rolü olan mukoza epiteliyal bariyer ve siliyer aktiviteyi bozan kistik fibrozis ve sigara içme gibi durumlarda, ciddi hastalık gelişme riski artar.

Farenjit ve ağız içi hastalıkları en sık görülen viral klinik şekillerdir. Pek çok enterovirüs tipi önce orofarinksi enfekte eder ve sonra viremi yoluyla diğer hedef dokulara ulaşır. Örneğin Koksaki A virüs (herpanjina, el-ayak-ağız hastalığı) bazı Koksaki B virüs ve ekovirüs enfeksiyonlarında görülen akut ani gelişen farenjit, ateş, ağız içi veziküler lezyonlar tipiktir. Adenovirüs enfeksiyonu ve EBV erken dönem hastalığında boğaz ağrısı ve eksüdatif membranla karakterize tonsillit görülür. Daha sonra EBV B lenfositleri enfekte ederek enfeksiyöz mononükleoz hastalığına neden olur. HSV ağız mukozası ve yüzde (gingivostomatit) lokal primer enfeksiyon sonrası herpes labialise neden olan latent nöral enfeksiyon oluşturur. HSV farenjite de neden olan virüslerden biridir. Bukkal mukozada (koplik lekeleri) oluşan veziküler lezyonlar, kızamık enfeksiyonlarında erken dönemde ortaya çıkan tanısal fizik muayene bulgusudur.

Soğuk algınlığı ve farenjit de dahil olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonları, genellikle iyi seyirli olmakla birlikte iş ortamı ve okullarda en az %50 devamsızlığa neden olur. Rhinovirüs ve koronavirüs, üst solunum enfeksiyonlarının en önemli etiyolojik



Şekil 67–1. Viral hastalıkların görüldüğü doku ve organlar. (*) Progresif multifokal lökoensefalopati (**) Döküntülü hastalık yapanlar.

ajanlarıdır. Konjesyon sonrası seröz burun akıntısı, öksürük, aksırık, konjunktivit, baş ağrısı ve boğaz ağrısı soğuk algınlığının tipik semptomlarıdır. Ekovirüs ile Koksaki virüsün bazı özel serotipleri, adenovirüs, influenza virüs, parainfluenza virüs, metapnömovirüs ve respiratuvar sinsityal virüs soğuk algınlığına yol açan diğer viral etkenlerdir.

Tonsillit, larenjit ve krup (laringotrakeobronşit) solunum sistemi viral enfeksiyonlarının önemli bir bölümünü oluşturur. HSV ve Koksaki A virüs veziküler lezyonlarla karakterize enfeksiyonlara neden olur. Viral enfeksiyona karşı gelişen inflamatuvar yanıt vokal kord altında (subglottik bölgede) trakeada daralmaya yol açarak larenjit (erişkin) ve kruba (çocuklarda) sebep olur. Bu daralma sonucunda ses kaybı, boğuk havlar tarzda öksürük ve özellikle küçük çocuklarda hava yolunu kapanması sonucunda ani boğulma riski ortaya çıkabilir. Özellikle parainfluenza virüsüyle enfekte olan çocuklar krup riski altındadır.

Alt solunum yolu viral enfeksiyonları ciddi hastalıklarla sonuçlanabilir. Bronşiyolit (bronşiyollerin inflamasyonu), pnömoni vb. bu grup içerisinde yer alan hastalıklardır. İnfant ve çocuklarda majör problem olan parainfluenza virüs, metapnömovirüs ve respiratuvar sinsityal virüs, erişkinlerde asemptomatik enfeksiyon ya da soğuk algınlığına yol açar. Altı aydan küçük bebeklerde, hayatı tehdit eden ciddi seyirli pnömoni ve bronşiyolitin en önemli etkeni, parainfluenza 3 virüs özellikle de respiratuvar sinsityal virüstür. Bu virüslerin neden olduğu enfeksiyon ömür boyu bağışıklık sağlamaz.

İnfluenza virüs, solunum yolu virüsleri içerisinde en iyi bilinen ve her yıl immünolojik yönden duyarlı olan kişilerin yeni suşlarla karşılaşma olasılığının yüksek olması nedeniyle en çok korkulan solunum yolu virüsüdür. Çocuklar yeni suşa karşı duyarlı iken daha yaşlı bireyler bir önceki salgın sezonuna sebep olan suşa karşı bağışık olabilirler. Bu bağışıklığa rağmen bu grup kişilerde yeni virüs suşu pnömoniye neden olabilir. Çünkü influenza virüsün bu yeni suşuna karşı kazanılmış olan bu bağışıklık korunmada yetersiz kalabilir ya da hastalık sırasında oluşan doku hasarını tamir edemez. Pnömoniye yol açan diğer virüsler ise,

Tablo 67-1. Ağız ve Solunum Sistemi Hastalıkları

Hastalık	Etyolojik Ajan
Soğuk algınlığı (Faranjit dahil)	Rhinovirüs*
	Koronavirüs*
	İnfluenza virüsleri
	Parainfluenza virüsleri
	Respiratuar sinsityal virüs
	Metapnömovirüs
	Adenovirüs
	Enterovirüsler
Faranjit	Herpes simpleks virüs
	Epstein-Barr virüs
	Adenovirüs*
	Koksaki A virüs* (herpanjin, el-ayak hastalığı) ve diğer enterovirüsler
Krup, tonsillit laranjit, ve bronşit (iki yaş altı çocuklar)	Parainfluenza virüs 1*
	Parainfluenza virüs 2
	İnfluenza virüs
	Adenovirüs
	Epstein-Barr virüs
Bronşiolit	Respiratuar sinsityal virüs* (bebekler)
	Metapnömovirüs
	Parainfluenza virüs 3* (bebekler ve çocuklar)
	Parainfluenza virüsleri 1 ve 2
Pnomoni	Respiratuar sinsityal virüs* (bebekler)
	Metapnömovirüs
	Parainfluenza virüs* (bebekler)
	İnfluenza virüs*
	Adenovirüs
	Varisella-zoster virüs (erişkin ve immün yetersiz konağın primer enfeksiyonu)
	Sitomegalovirüs (immün yetersiz konağın enfeksiyonu)
	Measles

*En sık etken olan ajan.

adenovirüs, paramiksovirüs ile erişkinlerin primer VZV enfeksiyonlarıdır.

Soğuk Algınlığı ve Sistemik Semptomlar

Pek çok viral enfeksiyon klasik soğuk algınlığı belirtilerine (örn., ateş, yorgunluk, bulantı, baş ağrısı, vücut ağrıları) yol açar. Diğer belirtiler konağın enfeksiyona karşı verdiği yanıtlarla oluşur. Viremik faz sırasında, pek çok virüs interferon ve sitokin salınımını indükler. Solunum yolu virüslerine ilaveten, arboensefalit virüsleri, HSV-2 ve diğer virüsler da soğuk algınlığı belirtilerine neden olurlar.

Artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon ya da viral antijen içeren immün komplekslerin tetiklediği hipersensitivite reaksiyonuyla gelişebilir. Örneğin erişkinlerin B19 parvovirüs enfeksiyonu, kızamıkçık ve birçok togavirüs enfeksiyonu sırasında artrit görülebilir. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu ile ilişkili immün kompleks hastalıkları artrit ve nefritin de içerisinde yer aldığı çeşitli klinik şekillerde görülebilir.

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları, gastroenterit, bulantı, kusma, ishalle seyreder veya hiç belirti olmayabilir (Tablo 67–1). Norwalk virüs, kalisivirüs, astrovirüs, adenovirüs, reovirüs ve rotavirüs ince bağırsak epitelyum tabakası ve villuslarında fonksiyon kaybı ve hasara yol açar, kolonda görülmez. Bu durum su malabsorbsiyonuna ve elektrolit imbalansına sebep olur. Sonucunda gelişen diyare, büyük çocuklarda ve erişkinlerde genellikle kendi kendini sınırlayan bir tablodur ve rehidratasyon tedavisi ve elektrolit dengesinin sağlanması ile düzelir. Bu virüsler ve özellikle rotavirüs kuraklık ve açlığın görüldüğü bölgelerde erişkin ve çocuklarda en önemli problemdir.

Viral gastroenterit süt çocukluğu döneminde daha ciddi seyreder ve hastaneye yatış nedeni olabilir. Doku hasarının büyüklüğü ve sonucunda gelişen sıvı–elektrolit kaybı süt

Kutu 67-1. Gastrointestinal Sistem Virüsleri

Bebekler

Rotavirüs A*
Adenovirüs 40, 41
Koksaki A24 virüs

Bebek, Çocuk ve Erişkinler

Norwalk virüs*
Kalisivirüs
Astrovirüs
Rotavirüs B (Çin'de salgın)
Reovirüs

*En sık etken olan.

çocuklarında problem olabilir. Rotavirüs ve adenovirüs serotip 40 ve 41 infantil gastroenteritlerinin en sık rastlanan etkenleridir.

Hijyen koşullarının iyi olmadığı yerlerde özellikle çocuk yuvaları ve kreşlerde, fekal–oral yolla bulaşan enterik virüsün bulaşması daha kolaydır. Büyük çocuk ve erişkinleri etkileyen Norwalk virüs ve kalisivirüs salgınları genellikle kontamine su besin kaynakları nedeniyle görülür. Norwalk virüs ve rotavirüs ile enfekte hastalarda kusma ile seyreden ishal görülür. Fekal-oral yolla bulaşmalarına rağmen, enterovirüsler (pikornavirüs) hafif seyirli gastrointestinal sistem belirtilerine neden olurlar ya da hiçbir belirti oluşturmazlar. Onun yerine viremiye yol açarak hedef organlara yayılarak klinik hastalık oluşturur.

Ekzantem ve Hemorajik Ateş

Virüs–ilişkili deri hastalıkları (Tablo 67–2) mukozada veya küçük sıyrıklar ve kesiler sonrası deride (HSV) ya da viremi sonrası sekonder enfeksiyon şeklinde (VZV ve çiçek) veya viral antijenlere karşı (parvovirüs B19) karşı oluşan inflamatuvar yanıtın sonucu olarak görülür. En sık görülen viral döküntüler makülopapüler, veziküler, nodüler ve hemorajik tarzdadır. **Maküller** renkli, deriden kabarık olmayan noktalar şeklindedir. **Papüller** ise virüsün direkt etkisinden ziyade immün veya inflamatuvar yanıt sonrası gelişen deriden hafif kabarık lezyonlardır. **Nodüller**, deriden kabarık ve daha büyüktür.

Tablo 67-2. Viral Ekzantemler

Durum	Etyolojik Ajan
Kızarıklık	
Kızamık	Measles virüs
Alman kızamığı	Rubella virüs
6. hastalık	Human herpesvirüs 6
5. hastalık	Human parvovirüs B19
Boston ekzantemi	Ekovirüs 16
Enfeksiyöz mononükleaz	Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs
Vezikül	
Oral veya genital herpes	Herpes simpleks virüs*
Su çiçeği/zona	Varisella-zoster virüs*
El-ayak hastalığı, herpanjin	Koksaki A virüs*
Papilloma	
Siğiller	Papillomavirüs*
Molluskum	Molluskum kontagiosum

**En sık etken olan.*

Veziküler lezyonlar virüs ihtiva eden kabarcıklardır. Papillomavirüsler siğillere ve deri hücrelerinin aşırı büyümesi ile oluşan siğil benzeri lezyonların (nodül) görüldüğü molluskum kontagiosum hastalığına neden olurlar.

Çocukluk çağının klasik döküntülü hastalıkları, roseola infantum (eksantema subitum, HHV–6), beşinci hastalık (eritema enfeksiyozum, parvovirüs B19) suçiçeği, kızamık ve kızamıkçıkdır (aşılanmamış çocuklarda). Ateşle seyreden viremi sonrası döküntüler ortaya çıkar. Enterovirüs enfeksiyonlarında, deng, flavivirüs veya alfavirüslerin neden olduğu diğer enfeksiyonlarda da döküntüler olabilir. Ara sıra enfeksiyöz mononükleozisli hastalarda da döküntü görülebilir.

Sarı ateş virüsü, deng virüsü, Ebola virüs, Lassa ateşi, Sin Nombe virüs ve diğer hemorajik ateş virüsleri viremi oluşturarak vasküler endoteli enfekte ederek kan damarlarını tutarlar. Viral veya immün sitoliz permeabilite bozulması veya damar yırtılmalarına yol açarlar. Hemorajik döküntü, peteşi (derialtındaki toplu iğne başı büyüklüğünde kanama) ve ekimozlar (masif çürükler), iç kanama sonucunda gelişen elektrolit kaybı ve şok oluşur.

Göz Enfeksiyonları

Gözde görülen viral enfeksiyonlar, doğrudan virüsün bulaşması veya viremik dağılımla oluşur (Kutu 67–2). Konjunktivit, bazı spesifik adenovirüs serotipleri (3, 4a ve 7), kızamık virüsü ve kızamıkçık virüsünün etken olduğu çocukluk çağının en sık görülen göz enfeksiyonudur. Korneayı da kapsayan ve ciddi hasara neden olabilen keratokonjunktivit, adenovirüs serotipleri (3, 19a ve 37), HSV veya VZV tarafından oluşturulur. HSV'nin neden olduğu hastalık, tekrarlayarak körlükle sonlanabilir. Enterovirüs 70 ve Koksaki A24 virüs akut hemorajik konjunktivit yapabilir. Konjenital rubella sendromlu doğan bebeklerde, katarakt görülebilir. Koryoretinit, yenidoğanda görülen (konjenital) CMV enfeksiyonu ve aynı zamanda immün düşkün hastalarda (AIDS) görülür.

Organ ve Doku Enfeksiyonları

Önemli organların enfeksiyonları ciddi seyirli hastalıklara sebep olabilir veya viral salınımın daha uzaklara yayılması ile sonuçlanır. Doku hasarı ile veya inflamatuvar yanıtla klinik bulgular gelişir.

Karaciğer pek çok virüsün viremiyle ya da mononükleer fagositik sistemle ulaştığı önemli hedef organlardan biridir. Sekonder viremi için kaynaktır fakat aynı zamanda enfeksiyon karaciğerde de hasar oluşturur. Klasik hepatit klinik bulguları hepatit A, B, C, D, E, G ile sarı ateş virüsü ve sıklıkla EBV ile ilişkili enfeksiyöz mononükleoz ve CMV enfeksiyonları sonucunda oluşur. Karaciğer, yenidoğan ve infantlarda görülen

Kutu 67-2. Organ ve Doku Enfeksiyonları

Karaciğer

Hepatit A,* B,* C,* G, D, ve E virüsleri
Sarı humma virüsü
Epstein-Barr virüs
Yenidoğan veya immün düşkün kişilerde hepatit:
- Sitomegalovirüs
- Herpes simpleks virüs
- Varisella-zoster virüs
- Rubella virüs (konjenital kızamıkçık sendromu)

Kalp

Koksaki B virüs

Böbrek

Sitomegalovirüs

Kas

Koksaki B virüs (plörodinya)

Bezler

Sitomegalovirüs
Kabakulak virüsü

Göz

Herpes simpleks virüs
Adenovirüs*
Measles virüs
Rubella virüs
Enterovirüs 70
Koksaki A24 virüs

**En sık etken.*

Kutu 67-3. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Menenjit

Enterovirüsler
- Ekovirüsler
- Koksaki virüs*
- Poliovirüs

Herpes simpleks virüs 2
Adenovirüs
Mumps virüs
Lenfositik koryomenenjit virüsü
Arboensefalit virüsleri

Paralizi

Poliovirüs
Enterovirüs 70 ve 71
Koksaki A7 virüs

Ensefalit

Herpes simpleks virüs 1*
Varisella-zoster virüs
Arboensefalit virüsleri*
Rabies virüs
Koksaki A ve B virüsleri
Poliovirüsler

Postenfeksiyöz Ensefalit (immün aracılı)

Measles virüs
Mumps virüs
Rubella virüs
Varisella-zoster virüs
İnfluenza virüsleri

Diğer

JC virüs [progresif multifokal lökoensefalopati (immün yetersizlerde)]
Measles variant (subakut sklerozan panensefalit)
Prion (ensefalopati)
Human immunodeficiency virus (AIDS dementia)
İnsan T-hücre lenfotrofik virüs 1 (tropikal spastik paraparezi)

**En sık etken.*

dissemine HSV enfeksiyonlarının da en önemli hedef organlarından biridir.

Kalp ve diğer kaslarda viral enfeksiyon ve hasara karşı duyarlıdır. Koksaki virüs, yenidoğan çocuk ve erişkinde miyokardit veya perikardit nedeni olabilir. Koksaki B virüs kası enfekte ederek plörodinyaya (Bornholm hastalığı) neden olur. İnfluenza virüs, CMV gibi bazı virüsler de kalbi enfekte eden diğer virüslerdir.

Salgı bezlerinin, aksesuar seksüel organların ve meme bezlerinin enfeksiyonu CMV bulaşı ile oluşur. Klinik bulguların sebebi, **kabakulakta** olduğu gibi (parotitis, orşit) enfeksiyon sırasında verilen inflamatuvar yanıt olabilir. İmmün düşkün hastalarda ve böbrek transplantasyonu yapılan kişilerde başarısızlığın en önemli nedeni, böbrekteki CMV enfeksiyonu ile CMV enfeksiyonunun reaktivasyonudur.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Beyin ve santral sinir sisteminin viral enfeksiyonları, SSS'nin önemi ve bu sistemin kendini tamir etme yeteneğinin kısıtlı olması nedeniyle ciddi seyirli hastalıklara neden olurlar (Kutu 67–3). Doku hasarı viral patogenez ve immünopatogenezin birleşimi sonucunda gelişir. Pek çok nörotropik virüs enfeksiyonu, virüsün beyne ulaşmaması veya klinik bulguları ortaya çıkaracak yeterli doku hasarı oluşturmaması nedeniyle hastalıkla sonlanmaz.

Virüs SSS ye kan yoluyla (arbovirüs) veya makrofajlar içerisinde (HIV); nöronların (olfaktor) periferal enfeksiyonuyla ya da önce derinin enfekte olması (HSV) veya kaslarla (polio, kuduz) ve sonrasında nöron innervasyonu ile yayılır. Virüs beynin bazı bölgelerini öncelikli hedef olarak seçebilir. Örneğin, temporal lob HSV ensefalitinde en çok tutulan bölgedir Kuduzda, ammon boynuzu, medulla spinalisin anterior horn bölgesi ile motor sinirler ise polioda hedef bölgelerdir.

SSS'nin viral enfeksiyonları, BOS'da mononükleer hücre varlığı, az sayıda polimorf nüveli lökosit ve normal ya da hafif

düşük glikoz seviyesi ile bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilir. Spesifik antijenin immünolojik yöntemlerle gösterilmesi, viral genom ya da mRNA'nın PCR ile saptanması veya BOS ve biyopsi örneğinden virüsün izolasyonuyla laboratuvar tanı doğrulanır ve viral ajan tanımlanır. Mevsimsel dönem de tanıyı destekler, enteroviral ve arboviral hastalıklar genellikle yaz aylarında görülürken HSV ensefaliti ve diğer viral sendromlar tüm yıl boyunca görülebilirler.

Aseptik menenjit beyin ve spinal kordu saran meninkslerin enterovirüsler (özellikle ekovirüs ve Koksaki virüs), HSV–2, mumps virüs veya lenfositik koriyomenenjit virüsü tarafından oluşturulan enfeksiyonlar sonucunda oluşan inflamasyonudur. Hastalık genellikle kendi kendini sınırlar ve bakteriyel menenjitin aksine, virüsler viremi ile meninksleri aşıp nöron ve beyne ulaşmadığı sürece (meningoensefalit) sekel bırakmadan iyileşir.

Ensefalit ve miyelit, viral patogenez ve immünopatogenezin beyin ve nöronlarda oluşturduğu hasar sonucunda ortaya çıkan fatal seyirli ciddi hasar ve kalıcı nörolojik sekelle karakterize klinik tablolardır. HSV, VZV, kuduz virüsü, Kaliforniya ensefalit virüsü, Batı Nil ve St. Louis ensefalit virüsü ensefalite neden olan viral etkenlerdir. Poliovirüs ve birçok enterovirüs türleri ise paralitik hastalık (miyelit) oluşturan virüslerdir.

HSV ve VZV genellikle SSS de asemptomatik latent enfeksiyonlar oluşturmakla beraber ensefalit de yapabilirler. Birçok arboensefalit virüs enfeksiyonları, grip benzeri semptomlarla seyreder. Post measles ensefalit ve sklerozan panensefalit, aşı öncesi çağ zamanında kızamık sonrası görülen nadir sekellerdir.

HIV in neden olduğu demans, insan T-lösemi virüs tip 1 (HTLV–1) tropikal paraparezi, JC papovavirüsün immün düşkün kişilerde neden olduğu progressif multifokal lökoensefalopati ve prion ile ilişkili spongioform ensefalopati (kuru, Creutzfeld-Jakop hastalığı, Gerstmann-Staussler-Scheinker hastalığı) virüslerle ilişkili diğer nörolojik sendromlardır. Progressif multifokal lökoensefalopati ve spongioform ensefalopati sendromlarının inkübasyon süreleri uzundur (klasik ve klasik olmayan yavaş virüsler).

Hematolojik Hastalıklar

Lenfosit ve makrofajlar viral replikasyona pek izin vermemekle birlikte, bazı virüslerin hedefi olup persistan enfeksiyonlar oluşur. EBV, HIV veya CMV enfeksiyonun akut fazı sırasında T hücrelerini tutarak enfeksiyöz **mononükleoz benzeri sendromlarla** sonuçlanan klinik tabloya neden olurlar. İlaveten CMV, kızamık virüsü ve HIV'in T hücrelerinde neden olduğu enfeksiyonlar immünosüpresyon yapar. HIV, CD_4 helper ve gecikmiş tip hipersensitif T lenfositlerinin sayısını azaltarak immün sistemi bozar. HTLV–1 seyrek olarak enfeksiyon

Kutu 67-4. Kanla Bulaşan Virüsler

Hepatit B, C, G, D
İnsan immün yetmezlik virüsü
İnsan T-hücre lenfotropik virüs 1
Sitomegalovirüs
Epstein-Barr virüs
Batı Nil ensefalit virüsü

oluşturarak HTLV–1 **erişkin T-hücre lösemisi** veya yaşamın daha sonraki yıllarında ortaya çıkan spastik paraparezi yapar.

Makrofajlar ve bu sınıfta yer alan diğer kan hücreleri birçok virüs tarafından enfekte edilebilirler. Virüsler yeterince replike olarak hücreyi parçalayamadığı için, makrofajlar esas virüslerin vücuda yayılmasına aracı olan taşıyıcı hücreler olarak önemli rol oynarlar. Bu durum, persistan ve kronik enfeksiyon gelişimini artırır. Makrofaj, dengue virüsünün primer hedef hücresidir. Nötralizan olmayan antikorlar Fc reseptörleri aracılığı ile virüsün hücre içerisine alınmasını artırırlar. Makrofaj ve bu grupta yer alan diğer hücreler HIV'in öncelikle enfekte ettiği ve rezervuarı olduğu hücreler olup bu hücreler aracılığı ile HIV beyine ulaşır. AIDS demansını, HIV-enfekte makrofaj ve beyindeki mikroglia hücrelerinin oluşturduğu düşünülmektedir.

Cinsel Yolla Bulaşan Viral Hastalıklar

Cinsel yol, papillomavirüs, HSV, CMV, HIV, HTLV–1, HBV, hepatit C virüsü (HCV), ve hepatit D virüsünün (HDV) en önemli bulaşma yoludur (Kutu 67–5). Bu grup virüsler, asemptomatik olarak semen ve vajinal sekresyonla salgılanarak kronik ve latent-rekürrent enfeksiyonlara neden olurlar. Bu virüsler, neonatal ve perinatal yolla infantlara bulaşabilir. Papillomavirüs ve HSV lokal primer enfeksiyon sonrası aynı vücut bölgesinde tekrarlayan hastalık yapar. Oluşan lezyonlar ve asemptomatik viral salınım, cinsel yolla bulaşma ve yenidoğana perinatal bulaşmada en önemli kaynaklardır. CMV ve HIV kan dolaşımına katılarak lenfoid hücreleri enfekte ederken hepatit virüsleri karaciğerden alınırlar. CMV, HIV ve hepatit virüsleri kanda, semen ve vajinal salgılarda bulunurlar, cinsel partnerlerine ve yenidoğanlara bu salgılarla bulaşırlar.

Kutu 67-5. Cinsel Yolla Bulaşan Virüsler

Human papillomavirüs 6, 11, 42
Human papillomavirüs 16 and 18 (insan serviks kanseri ile ilişkili)
Herpes simpleks virüs (HSV-2 ön planda)
Sitomegalovirüs
Hepatitis B, C ve D virüsleri
İnsan immün yetmezlik virüsü
İnsan T-hücre lenfotropik virüs 1

Kutu 67-6. Kan Ürünlerinin Taranması

İnsan immün yetmezlik sendromu
Hepatit B
Hepatit C
İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip I ve II
Batı Nil ensefalit virüs*
Sifiliz

**2003 yılında 6 milyon ünite tarandı. 818 pozitif ünite bulunarak, kullanım dışı bırakıldı*

Transfüzyon ve Transplantasyonla Bulaşan Virüsler

HBV, HCV, HDV, HIV, HTLV–1 ve CMV kan ve organ nakliyle bulaşan virüslerdir. Bu virüsler aynı zamanda semende de bulunduğundan cinsel yolla da bulaşırlar. Bu yollarla bulaşma, kronik seyirli enfeksiyon, persistan asemptomatik virüs salınımı ya da enfekte makrofaj ve lenfositler aracılığıyla olur. Batı Nil ensefalit virüsü uzun süre devam eden viremiye neden olduğundan transfüzyon yoluyla bulaşabilir. Kan ürünlerinin HBV, HCV, HIV ve HTLV yönünden taramadan geçirildikten sonra kullanılması sayesinde, bu virüslerin transfüzyon yoluyla bulaşma riski kontrol altına alınmıştır (Kutu 67–6). Kan ürünlerinde diğer virüsleri de içeren geniş tarama prosedürleri henüz uygulanmadığı için, CMV in bu yolla bulaşma riski devam etmektedir.

Artropod ve Hayvanlarla Virüs Yayılımı

Birçok toga, flavi, bunya ve reovirüs kuş veya hayvanlarda viremiye neden olur. Bu hayvanlardan sivrisinek ve keneler aracılığıyla alınan virüs insanlara bulaştırılır. Tükürük, idrar, dışkı veya enfekte hayvan ısırığı ile arena, rhabdo ve hantavirüs insanlara bulaşır (Tablo 67–3).

Tablo 67-3. Arbovirüsler ve Zoonozlar

Virüs	Aile	Rezervuar/Vektör
Doğu at ensefaliti	Toga	Kuşlar/*Aedes* sivrisinek
Batı at ensefaliti	Toga	Kuşlar/*Culex* sivrisinek
Batı Nil ensefaliti	Flavi	Kuşlar/*Culex* sivrisinek
St. Louis ensefaliti	Flavi	Kuşlar/*Culex* sivrisinek
Kalifornia ensefaliti	Bunya	Küçük memeli/*Aedes* sivrisinek
La Crosse ensefaliti	Bunya	Küçük memeli/*Aedes* sivrisinek
Sarı humma	Flavi	Kuşlar/*Aedes* sivrisinek
Deng	Flavi	Maymun/*Aedes* sivrisinek
Kolorado kene ateşi	Reo	Kene
Lenfositik koriyomenenjit	Arena	Küçük memeli
Lassa ateşi	Arena	Sıçan
Sin Nombre virüs	Hanta	Fare
Ebola	Filo	Bilinmiyor
Kuduz	Rhabdo	Yarasa, tilki, rakon, vb.

Muhtemelen Viral Kökenli Olan Sendromlar

Bazı hastalıkların etiyolojisinde viral enfeksiyonlar ya da viral enfeksiyon sonrası gelişen sekellerin (örn., persistan viral enfeksiyonlara karşı gelişen inflamatuvar yanıt) rolü olduğu bilinmektedir. **Multipl sklerosis**, **Kawasaki sendromu**, **artrit**, **diyabet** ve **kronik yorgunluk sendromu** bu hastalıklar içerisinde yer alırlar.

Kronik ve Potansiyel Onkojenik Enfeksiyonlar

İmmün sistemin yenemediği durumlarda kronik enfeksiyonlar görülür. DNA virüsleri (parvovirüs ve poksvirüs hariç) ve retrovirüsler tekrarlama potansiyeli olan latent enfeksiyonlara neden olurlar. CMV ve diğer herpesvirüsler, hepatit B, C, G, D virüsler ve retrovirüsler kronik, prodüktif enfeksiyonlar yaparlar.

HBV, HCV, EBV, HHV–8, papillomavirüs ve HTLV–1 insan kanserleriyle ilişkili virüslerdir. EBV, papillomavirüs ve HTLV–1 hücreleri ölümsüzleştirebilir, ölümsüzleştirdikten sonra kofaktörler, kromozomal kırılmalar veya her ikisi birlikte rol oynayarak virüs içeren hücrelerin hızla çoğalması ile kansere dönüşür. EBV normalde enfeksiyöz mononükleoz hastalığına neden olur, ama aynı zamanda Afrika kökenli Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, immün düşkün kişilerde görülen lenfoma ve nazofaringeal karsinoma ile HTLV–1 ise insanda görülen erişkin T-hücre lösemisi ile ilişkilidir. Papillomavirüsün birçok türü, iyi huylu wart oluştururlar. Ancak bazı papillomavirüs türleri insan kanserleriyle ilişkili (örn., tip 16, 18 servikal kanser ile ilişkili) bulunmuştur. HBV ve HCV ile enfekte karaciğer hücrelerindeki direkt viral aktivasyon veya kronik hücre hasarı ve hücrelerin yenilenmesi sonucunda hepatosellüler karsinomaya dönüşebilen tümörojenik değişim oluşabilir. HSV-2'nin bir kofaktör olarak rol oynayarak servikal kanser ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İmmünosupresif AIDS'li hastalarda, kemoterapi alan kanser hastaları veya organ nakli yapılan hastalarda EBV'nin etken olduğu lenfoma gelişim riski artar. HHV-8 enfeksiyonları sırasında hücrelerde büyümeyi stimüle eden sitokinler salgılanır ve bu

büyüme özellikle AIDS'li kişilerde görülen Kaposi sarkomu gelişimine neden olabilir.

Dünya genelinde uygulanan HBV aşılama programı, sadece viral hepatit yayılımını azaltmakla kalmamış aynı zamanda primer hepatosellüler karsinoma görülme sıklığını da azaltmıştır. Benzer şekilde papillomavirüs aşısının geliştirilmesi de önümüzdeki yıllarda servikal kanser insidansını azaltacaktır.

İmmün Düşkün Hastalarda Görülen Enfeksiyonlar

Hücresel immünite bozukluğu olan hastalar sıklıkla zarflı virüs (özellikle herpesvirüs, kızamık virüsü, çiçek aşısında kullanılan vaksinya virüs) enfeksiyonlarına ve latent virüslerin (herpesvirüs ve papovavirüs) rekürrens enfeksiyonlarına karşı daha duyarlıdırlar. Ciddi T-hücre eksikliği antiviral antikor yanıtını da etkiler. Hücresel immün yanıt eksikliği konjenital veya sonradan kazanılmış olabilir. Genetik defektler (örn., Duncan hastalığı, DiGeorge sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu), lösemi veya lenfoma, enfeksiyonlar (örn., AIDS) veya immünosüpresif tedavi, hücresel immün yanıt eksikliği ile sonuçlanır.

Virüsler, immün düşkün kişilerde daha ciddi ve atipik şekillerde klinik tablolara neden olurlar. Örneğin sağlıklı kişilerde genellikle hafif seyirli ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar yapan herpesvirüsler (HSV, CMV, VZV) bu grup hastalarda lokal progressif seyirli ya da dissemine tarzda hayatı tehdit eden ciddi seyirli yaygın visseral ve nörolojik enfeksiyonlarla seyreder. Benzer şekilde karakteristik döküntülerle seyreden kızamık enfeksiyonu dev hücreli (sinsityal) pnömoniye sebep olabilir.

İmmünglobulin A eksikliği veya hipogamaglobulinemili hastalarda, solunum ve gastrointestinal sistem virüsleri daha önemli bir sorundur. Hipogamaglobulinemik insanlarda canlı polio virüs aşısı, ekovirüs ve VZV un yer aldığı viremiyle seyreden enfeksiyonlar daha ciddi seyirli hastalıklara yol açar.

Konjenital, Perinatal ve Neonatal Enfeksiyonlar

Fetüsün oluşumu ve gelişimi sırasında geçirilen viral enfeksiyon, hasar yaparak veya önemli doku ve organların normal oluşumunu engelleyerek, düşük ya da konjenital anomalilere yol açar. Enfeksiyon uterusta (prenatal; örn. rubella, parvovirüs B19, CMV, HIV), doğum kanalından geçiş sırasında (neonatal; örn., HSV, HBV, CMV), veya doğumdan hemen sonra (postnatal; örn., HIV, CMV, HBV, HSV, Koksaki B virüs, ekovirüs) oluşabilir.

Annenin immünite durumu yenidoğanı viral enfeksiyona karşı korumada anahtar rol oynar. Maternal antikorlar anne karnında iken plasenta yoluyla ve doğumdan sonra anne sütü ile yenidoğana geçer. Bu tip pasif bağışıklık, doğumdan sonra altı ay ile bir yıla kadar bebeği korur. Maternal antikorlar (1) viremi sırasında (örn; rubella, B19) virüsün fetüse geçişini önler (2) birçok enterik ve respiratuvar sistem viral enfeksiyonlarına karşı korur ve (3) doğum sonrası dönemde diğer viral hastalıkların daha hafif şekilde geçirilmesini sağlar. Bununla birlikte, doğum esnasında hücresel immün sistem yeterince gelişmediğinden, yenidoğanlar hücreden hücreye geçiş gösteren virüslere (örn., HSV, VZV, CMV, HIV) karşı duyarlıdırlar.

Rubella virüs ve **CMV teratojenik** virüslerdir ve konjenital enfeksiyon ve ciddi seyirli konjenital anomalilere sebep olabilirler. Uterus içi veya anne sütü ile geçiş göstererek gelişen HIV enfeksiyonu, doğumdan sonraki iki yıl içerisinde ortaya çıkan lenfadenopati, gelişme geriliği veya ensefalopati ile seyreden kronik enfeksiyon oluşturur. Enfekte doğum kanalından geçiş sırasında bulaşarak görülen HSV hayatı tehdit edici derecede ciddi seyirli dissemine hastalık nedeni olabilir. Anne karnında geçirilen parvovirüs B19 enfeksiyonu, spontane düşüğe sebep olabilir.

Enfeksiyon Kontrolü

Hastanelerde ve sağlık merkezlerinde enfeksiyon kontrol kurallarının uygulanması şarttır. Solunum yoluyla virüslerin yayılımının önlenmesi zordur. Aşağıda yer alan kurallarla, viral yayılım kontrol altına alınabilir:

1. Enfeksiyon kaynağı ile temasın sınırlandırılması (maske ve eldiven kullanılması, gözlük, karantina uygulanması)
2. Hijyen, sanitasyon ve dezenfeksiyon kurallarının geliştirilmesi.
3. Personelin, toplumda sık görülen ve aşısı olan hastalıklara karşı aşılanması.
4. Tüm personelin, yüksek riskli davranış biçimlerini azaltmak amacıyla 1, 2 ve 3. maddede yer alan kurallarla eğitilmesi.

Dezenfeksiyon yöntemleri, her virüs tipine ve yapısına göre değişiklik gösterir. Pek çok virüs %70'lik etanol, %15 sulandırılmış çamaşır suyu, %2'lik gluteraldehit, %4'lük formaldehit veya otoklavlanarak (1989'da CDC tarafından yayımlanan "Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers" da tarif edildiği şekilde) inaktive olurlar. Zarflı virüslerin çoğu, bu kadar sert kurallara gerek kalmadan sabun ve deterjanla inaktive olurlar.

İnsan kanıyla temas durumunda özel üniversal korunma prosedürleri uygulanır. Çünkü bütün kan ve kan ürünleri HIV ve HBV yönünden potansiyel olarak bulaşıcı kabul edilir. Bu prosedürlere ilaveten, kan ile kontamine olmuş şırınga ve cerrahi aletlerle temas sırasında iğne batması veya kesisi gibi durumlara karşı tedbirli olunmalıdır. Özel korunma kuralları ile ilgili prosedürler, CDC'de mevcuttur.

Salgınların kontrol altına alınması, öncelikle virüs yayılımına neden olan kaynağın bulunarak tespit edilmesi, sonrasında bu kaynağın temizlenmesi, karantina önlemlerinin uygulanması, aşılama veya bu kuralların duruma göre gerekli olanlarının uygulanması ile mümkündür. Gastroenterit veya hepatit A'da salgının kontrol altına alınması amacıyla uygulanması gereken ilk kural, salgının kaynağının besinler sular veya gündüz bakım evlerinde araştırılarak ortaya konmasıdır.

İmmünizasyon programlarıyla desteklenen eğitim programlarının uygulanması kontrolde önemli parametrelerdir ve halkın viral bulaşmayla ilişkili yaşam biçimini değiştirmesi bu konuda yardımcı olabilir Suçiçeği, polio, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık gibi aşıyla korunulabilen hastalıklardan korunmada uygulanan bu tür programlar bu hastalıkların görülme sıklığında belirgin bir azalma sağlamıştır. Uygulanan eğitim programlarıyla birlikte yaşam biçimleri ve alışkanlıkların değiştirilmesi sonucunda kan yoluyla ve cinsel yolla bulaşan HBV ve HIV gibi hastalıkların da görülme insidansının azalacağı umut edilmektedir.

Sorular

1. HAV, HBV, HSV ve rhinovirüslerin inaktivasyonunda hangi prosedürler uygulanmalıdır?
2. Sağlık çalışanları, aşağıda adı geçen virüslerin neden olduğu enfeksiyonlardan korunmak için hangi tedbirleri almalıdır? HBV, influenza A, HSV (dolama) ve HIV.
3. Hangi predispozan faktörler influenza A virüs, VZV, rotavirüs enfeksiyonlarında alevlenmeye neden olur?
4. Kızamık, VZV, HSV (primer ve rekürren) ve Sarı ateş hastalığında görülen döküntülerin tarifini yaparak aralarındaki farkları belirleyiniz.
5. İmmünosupresif tedavi alan böbrek transplantasyonu yapılan bir hastada mevcut olan lenfoma immünosupresif tedavi azaltılınca gerilemiştir. Lenfoma hücrelerinde EBV bulunmuştur. EBV nasıl bu hücrelerde bulunmuştur? Lenfoma immünosupresif tedavi azaltılınca niçin gerilemiştir? İmmünosupresif tedavi sırasında bu kişi başka hangi viral enfeksiyonlara yakalanma riski ile karşı karşıyadır?

Kaynakça

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. Morb Mortal Wkly Rep 38(Suppl 6):1-37, 1989.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed, St Louis, Mosby, 2004.

Ellner Emond RTD, Rowland HAK, Welsby P: Colour Atlas of Infectious Diseases, 4th ed. London, Mosby, 2003.

Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. St Louis, Mosby, 2004.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

Hart CA, Broadhead RL: Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases. St Louis, Mosby, 1992.

Haukenes G, Haaheim LR, Pattison JR: A Practical Guide to Clinical Virology. New York, Wiley, 1989.

Knipe DM, Howley PM: Fields' Virology, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

Mims CA, et al: Medical Microbiology, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2005.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses and Human Disease, 2nd ed. San Diego, Academic, 2007.

White DO, Fenner FJ: Medical Virology, 4th ed. Orlando, Fla, Academic, 1994.

Web Sitesi

http://www.virology.net/

KISIM VII

Mikoloji

68

Mantar Hastalıklarının Patogenezi

Çeviren: Mehmet Ali Saraçlı

Bakteriyel ve viral patogenezin genetik ve moleküler temellerine yönelik büyük bir ilgi olmasına karşın mantar enfeksiyonlarının patogenezi hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Nispeten az sayıda mantar, **primer patojen** olarak kabul edilecek düzeyde yeterli virülansa sahiptir. (Tablo 68-1). Primer patojenler normal ve görünüşte immünolojik olarak sağlam bir konakta enfeksiyonu başlatabilir. Konakta kolonize olabilir, yeterli besin maddeleri bulunduran uygun bir mikro çevre bulabilir, normal konağın savunma mekanizmalarından korunabilir veya bu mekanizmaları bozabilir ve bu mikro çevresel odak içinde çoğalabilirler. Kabul edilmiş primer mantar patojenleri arasında, dört askomiçetöz mantar olan ve endemik dimorfik patojenler dediğimiz *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (ve *C. posadasii*), *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* bulunur. Bu organizmaların her birisi, diğer mikropların istilacı üremelerini genellikle sınırlayan konak savunmalarını, aktif olarak bozdukları varsayılan virülans faktörlerine sahiptir (Tablo 68-1'e bakınız). Bu dört mantardan herhangi birisinin çok sayıdaki konidyumu insanlarca solunursa, bu bireyler sağlam ve immünolojik olarak yeterli olsalar bile, çoğu zaman enfeksiyon ve kolonizasyon, doku istilası ve patojenin sistemik yayılımı gerçekleşir. Primer mikrobiyal patojenlerin çoğunda olduğu gibi, bu mantarlar **fırsatçı patojen** de olabilirler ve bu şekilde her bir mikozun daha ciddi formları doğal veya kazanılmış bağışıklık savunma yetenekleri zayıflamış bireylerde gözlenir.

İmmünolojik olarak sağlıklı bireyler çevrelerindeki (ekzojen) veya normal kommensal floralarının parçası olan (endojen) çeşitli mantarların enfeksiyöz şekillerine devamlı olarak maruz kalmalarına karşın, fungal enfeksiyonlara karşı genel olarak yüksek doğal direnç gösterirler. *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus* türleri gibi fırsatçı patojen mantarlar genellikle sadece deri ve mukozaların koruyucu bariyerinde bozulmalar olduğunda veya konağa girmelerine, kolonize olmalarına ve çoğalmalarına olanak verecek şekilde konak savunma sisteminde eksiklikler olması durumunda enfeksiyona neden olabilirler (Tablo 68-1'e bakınız). Bununla birlikte, bu fırsatçılar için bile konaktan ziyade organizmanın kendisiyle ilişkili olan ve mantarın hastalık yapabilmesine katkıda bulunan faktörler vardır (Tablo 68-1'e bakınız).

Primer Mantar Patojenleri

Primer sistemik mantar patojenlerinin tümü solunum sistemi hastalıklarının nedenidir ve hiç birisi zorunlu parazit değildir. Hepsinin tipik olarak, toprakta ve çürüyen bitkilerde bulunan ve hava yolu ile bulaşan enfeksiyöz parçacıkları üreten filamentöz septumlu hifler ile karakterize **saprofitik şekli** vardır. Aynı şekilde, mantarın **parazitik şekli** 37°C'de üremeye ve konak solunum sisteminin alternatif çevresel odağında eşeysiz olarak çoğalmaya adapte olmuştur (Bölüm 73'te, Şekil 73-1'e bakınız). Değişken morfolojik şekillerde bulunabilme (dimorfizm) yeteneği, mantarın konağa ait saldırgan çevresel şartlarla baş edebilmesini sağlayan birkaç özgün karakteristikten (virülans faktörleri) birisidir (Tablo 68-1'e bakınız).

Blastomyces dermatitidis

Diğer endemik dimorfik mantar patojenleri gibi *Blastomyces dermatitidis* de sıklıkla kendi kendine iyileşen bir enfeksiyona neden olur (Bölüm 74'e bakınız). Ancak blastomikoz diğer endemik mikozlardan klinik hastalık insidansının yüksek olması ile ayrılır. Bu ayrım epidemiler sırasında enfekte olan bireylerde gözlenen ılımlı veya semptomsuz klinik form ile kıyaslandığında kendini gösterir. *B. dermatitidis*'in patojenik potansiyeli birçok sporadik blastomikoz olgusunda kliniğin şiddetli oluşu ile kendini göstermektedir.

B. dermatitidis'in ve diğer herhangi bir endemik dimorfik patojenin in vivo hayatta kalabilmesinde rol oynayan önemli faktörler; solunmuş olan patojenin alveollere ulaşması, 37° C'de üreyebilen alternatif bir faza (sferül veya maya) dönüşüm

Tablo 68–1. Primer ve Fırsatçı Mantar Patojenlerinin Özellikleri

Organizma/Üreme Evresi	Doğal Yaşam Ortamı/Enfeksiyon	Patogenez	Varsayılan Virülans Faktörleri	Mikozun Klinik Şekilleri
Primer Patojenler				
Blastomyces dermatitidis Saprofitik evre • Septumlu miçelyum ve konidyumlar Parazitik evre • İri, geniş tabanlı tomurcuklanan mayalar	Saprofitik ortam • Katı ve organik artıklar • Güneydoğu ABD ve Ohio-Mississippi nehri vadisinde endemik Enfeksiyonun oluşma şekli • Konidyumların solunması	Solunmuş konidyumlar mayaya dönüşür; konağın lokal olarak maya hücreleri ile istilası enflamatuvar yanıtı uyarır; maya makrofajlarca tanınmaktan kaçar ve kan dolaşımı ile yayılır	• 37° C'de üreme • Termal dimorfizm • Maya-konak bağışıklık sistemi etkileşiminin düzenlenmesi • TH2 yanıtının oluşması • WI-1'in saçılması	• Primer pulmoner blastomikoz • Kronik pulmoner blastomikoz • Yaygın blastomikoz – Kutanöz – Kemik, genitoüriner sistem ve beyin
Coccidioides immitis (*posadasii*) Saprofitik evre • Septumlu hifler ve artrokonidyumlar Parazitik evre • Endospor dolu sferüller	Saprofitik ortam • Çöl toprağı: Güneybatı ABD, Meksika, Orta ve Güney Amerika bölgeleri Enfeksiyonun oluşma şekli • Artrokonidyumların solunması • Perkütan inokülasyon (nadir)	Solunmuş artrokonidyumlar alveollere ulaşır; endospor oluşturan sferüllere döner; endosporlar fagosite olur ama canlı kalır; iri (60-100 μm) sferüller fagositozdan kaçar; alkalen çevre fagozom içinde hayatta kalmasını sağlar	• 37° C'de üreme • Termal dimorfizm • Konidyumların fagositik öldürmeye direnci • Etkin olmayan TH2 yanıtının uyarılması • Üreaz üretimi • Hücre dışı proteinaz üretimi • Moleküler taklitçilik	• Başlangıçtaki pulmoner enfeksiyon • Kronik pulmoner koksidiyoidomikoz • Yaygın koksidiyoidomikoz – Menenjit – Kemik ve eklemler – Genitoüriner – Kutanöz – Oftalmik
Histoplasma capsulatum Saprofitik evre • Septumlu hifler, mikrokonidyumlar ve tüberküllü makrokonidyumlar Parazitik evre • Küçük, hücre içi yerleşimli, tomurcuklanan maya hücresi	Saprofitik ortam • Kuş/yarasa gübresi ile zenginleşmiş toprak • ABD'nin doğu yarısı, Latin Amerika'nın çoğu kısmı, Asya, Avrupa, Orta Doğu'nun kısımları; var. *duboisii* Afrika'da görülür Enfeksiyonun oluşma şekli • Konidyumların solunması	Solunmuş konidyumlar maya hücrelerine dönüşür; maya makrofajlarca fagosite edilir; fagozom içinde hayatta kalır ve çoğalır; bazı maya şekilleri makrofaj içinde sessiz kalırken diğerleri çoğalarak makrofajı öldürüp yavru hücreler salarlar	• 37° C'de üreme • Termal dimorfizm • Makrofajlar içinde canlı kalma • Fagozom pH'sını düzenleme • Demir ve kalsiyum yakalama • Hücre duvar bileşimini değiştirme	• Klinik olarak semptomsuz olan pulmoner ve "gizli yayılım" gösteren şekil • Akut pulmoner histoplazmoz • Mediastinit ve perikardit • Kronik pulmoner histoplazmoz – Mukokütanöz – Yayılım gösteren şekil
Paracoccidioides brasiliensis Saprofitik evre • Septumlu hifler, konidyumlar	Saprofitik ortam • Toprak ve bitkiler • Orta ve Güney ABD	Solunmuş konidyumlar iri, çoklu tomurcuklanma gösteren maya hücresine döner; makrofajlarca	• 37° C'de üreme • Termal dimorfizm • Hücre içinde canlı kalma	• Çeşitli klinik görünümler • Kronik tek organ tutulumu

Devamı

Tablo 68–1. Primer ve Fırsatçı Mantar Patojenlerinin Özellikleri—devamı

Organizma/Üreme Evresi	Doğal Yaşam Ortamı/Enfeksiyon	Patogenez	Varsayılan Virülans Faktörleri	Mikozun Klinik Şekilleri
Primer Patojenler				
Parazitik evre • Çoklu tomurcuklanma gösteren maya hücresi	Enfeksiyonun oluşma şekli • Konidyumların solunması	yutulur, ama ortadan kaldırılamaz; 40 yıla kadar sessiz kalabilir. Oral ve nazofaringeal mukozaya yayılır	• Hormonal etkiler • Hücre duvar değişikliği • Gp43'e karşı etkisiz TH2 yanıtı	• Kronik çok odak tutulumu (akciğerler, ağız, burun) • Juvenil ilerleyici hastalık; lenf düğümleri, deri ve iç organ tutulumu
Fırsatçı Patojenler				
Candida türleri Saprofitik ve parazitik evreler aynıdır; tomurcuklanan maya, hif, yalancı hif	Saprofitik ortam • Gastrointestinal mukoza, vajen mukozası, deri, tırnaklar Enfeksiyonun oluşma şekli • Gastrointestinal yer değiştirme (translokasyon) • Intravasküler kateterler	Mukozalarda aşırı üremenin ardından invazyon; genel olarak mukoza bariyerinin bozulması; kan yoluyla yayılım. Sağlık çalışanlarının ellerinden kateter bağlantısına transfer; kateter kolonizasyonu ve kan yoluyla yayılım	• 37° C'de üreme • Tomurcuk-hif dönüşümü • Aderans • Hücre yüzey hidrofobikliği • Hücre duvar mannanları • Proteazlar ve fosfolipazlar • Fenotipik dönüşüm	• Basit mukoza kolonizasyonu • Mukokütanöz kandidoz • Oral/vaginal thrush • Kan yoluyla yayılım • Hepatosplenik kandidoz • Endoftalmit
Cryptococcus neoformans Saprofitik ve parazitik evreler aynıdır; kapsüllü tomurcuklanan maya	Saprofitik ortam • Kuş (güvercin) gübresi ile zenginleşmiş toprak Enfeksiyonun oluşma şekli • Aerosol haline gelmiş maya hücrelerinin solunması • Perkütan inokülasyon	Solunmuş konidyumlar makrofajlar tarafından yutulur; hücre içinde hayatta kalır; kapsül fagositozu inhibe eder; kapsül ve melanin oksidatif hasardan korur; kan ve lenfatikler yolu ile beyine yayılım	• 37° C'de üreme • Polisakkarit kapsül • Melanin • Alfa-eşey tipi	• Primer kriptokoksik pnömoni • Menenjit • Kan yoluyla yayılım • Genitoüriner (prostatik) kriptokokkoz • Primer kütanöz kriptokokkoz
Aspergillus türleri Saprofitik evre • Septumlu miçelyum, konidyal başlar ve konidyumlar Parazitik evre • Septumlu miçelyum, konidyumlar, konidyal başlar genelde kaviter lezyonlarda görülür	Saprofitik ortam • Toprak, bitkiler, su, biber, hava Enfeksiyonun oluşma şekli • Konidyumların solunması • Kontamine bandlar/ bandajlar ile yaralara transfer	Solunmuş konidyumlar alveollerde laminin ve fibrinojene bağlanır; konidyumlar germinasyon gösterir ve hifal şekiller proteazlar salgılar ve epitelyumu istila eder; vasküler invazyon tromboza ve doku infarktına neden olur; kan yolu ile yayılım	• 37° C'de üreme • Fibrinojen ve laminine bağlanma • Elastaz ve proteazların salınması • Katalaz • Gliotoksin (?)	• Alerjik bronkopulmoner aspergilloz • Sinüzit • Aspergilloma • İnvazif aspergilloz – Akciğer – Beyin – Deri – Gastrointestinal – Kalp

Cole GT: Fungal pathogenesis. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

göstermesi ve solunum mukozasını kolonize etme yeteneğidir. *B. dermatitidis*'in saprofitik fazına ait elemanlar olan hif parçalarının veya konidyumların solunmasının ardından, alveollerin epitelyal katmanlarına temas ederek bağlanması ve sonrasında parazitik maya şekline dönüşümü **termal dimorfizm** olarak bilinir. Bu konidyumlardan (2-10 µm çapında) daha iri boyutlardaki (8-30 µm çapında) maya şekline dönüşüm olması mantarın hayatta kalması yönünde önemli bir avantaj sağlar. Konidyumlar insan nötrofillerince kolayca yutulup öldürülme bakımından yeteri kadar küçükken, maya hücreleri inflamatuvar cevabın erken safhalarında mononükleer hücreler ve nötrofillerin fagositik saldırılarına direnç gösterirler. *B. dermatitidis*'in maya hücreleri *Histoplasma capsulatum*'un yaptığı gibi fagolizozomun hücre içi mikro çevresine uyum sağlamak yerine, immünodominant antijenlerini hücre yüzeyinden saçarak ve sonrasında hücre duvar bileşimini değiştirerek makrofajlar tarafından tanınmaktan kurtulurlar. Böylece dokularda kolonize olabilir ve kan yolu ile yayılabilirler.

Maya ile Konak Bağışıklık Sistemi Arasındaki Etkileşimlerin Düzenlenmesi

B. dermatitidis'in konidyumlarında olmayan ancak maya hücrelerinin yüzeyinde bulunan esas immünoreaktif bölüm, 120 kDa'luk hücre duvar glikoproteini olan WI-1'dir. Bu glikoprotein, maya hücrelerinin makrofajlara adhezyonunu teşvik ederek güçlü bir hücresel ve sıvısal bağışıklık sistem yanıtı doğurur. Bugüne kadar incelenmiş tüm virülan *B. dermatitidis* kökenleri tarafından WI-1 eksprese edilmiştir.

Yüzeylerinde fazla miktarda WI-1 glikoproteinini eksprese eden ve virülan olmayan mutant *B. dermatitidis* kökenlerinin makrofajlar tarafından tanındığı, fagosite edildiği ve konaktan hızla temizlendiği görülmektedir. Buna karşılık virülan kökenler üreme sırasında bol miktarda WI-1 glikoproteinini çevrelerine saçarlar ve böylece makrofajlar tarafından tanınmaktan kurtulmuş olurlar. İster mantarın yüzeyinde bağlı olsun, isterse çevreye saçılsın WI-1 glikoproteinin sunulması önemli bir virülans faktörüdür.

Maya hücre duvarındaki karbonhidrat bileşiminin de WI-1'in sunulması ve saçılmasında ve bundan dolayı da virülansta önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Maya hücre duvarının önemli bileşenlerinden birisi α-(1,3)-glukandır. *B. dermatitidis* duvarında bulunan α-(1,3)-glukan miktarı ile hücre yüzeyinde saptanabilen WI-1 arasında ters ilişki vardır. *B. dermatitidis*'in virülan kökenleri fazla miktarda α-(1,3)-glukan içeren kalın duvarlar üretirler ve olgunlaştıklarında hücre yüzeyinde çok az saptanabilir düzeyde WI-1 bulunur. Buna karşın, virülan olmayan kökenler α-(1,3)-glukan içermeyen ince duvara sahiptir ve yüzeyinde bol miktarda WI-1 bulunur. Hücre duvarında yerleşim gösteren α-(1,3)-glukanın WI-1 yüzey glikoproteinini maskelediği ve enfeksiyon bölgesindeki mikro çevreye değiştirilmiş bir antijenin (85 kDa'luk bileşen) salınmasında rol oynağı düşünülmektedir. Maya WI-1'i maskeleyerek makrofajlar tarafından tanınmaktan korunur ve kan yoluyla yayılır. WI-1'in 85 kDa'luk bileşeninin saçılması, bağlanma yoluyla veya antikor opsoninlerinin ve komplemanın maya hücre yüzeyinden uzakta tüketilmesiyle yine immünolojik kaçışı kolaylaştırabilir. Benzer şekilde, yine salınan WI-1 bileşeni makrofaj reseptörlerini doyurabilir ve böylece maya hücrelerine bağlanma ve fagositoz etkinliğini düşürebilir.

Yüzey Antijeninin Sunulması Bağışık Yanıtın T-Helper Yolağını Düzenler

CD4 T helper (TH) hücrelerinin farklı alt tipleri vardır ve antijen uyarısına karşı farklı sitokin paternleri salgılarlar. Bir antijenle ilk karşılaşmayı takiben, TH hücreler polarize olur ve baskın olarak TH1 paterninde interlökin–2 (IL-2) ve interferon-γ (IFN-γ), TH2 paterninde ise IL-4, IL-5 ve IL-10 salgılarlar. IFN-γ ve IL-2 sırasıyla makrofajları ve sitotoksik T ve NK (natural killer) hücreleri aktive ederler ve hücre içi yerleşim gösteren organizmaların temizlenmesi amaçlanır. Buna karşın TH2 sitokinler B hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını, Ig E izotipine geçişi ve eozinofil farklılaşma ve aktivasyonunu ön plana çıkararak bazı patojenlerden korunmayı sağlar, ayrıca alerji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da görev alır.

B. dermatitidis'e karşı T hücre aracılı yanıtın oluşturulması bu patojenden korunmak için zorunludur. WI-1 ile bağışıklanmış fareler antijene karşı güçlü bir TH2 yanıtı oluştururlar. Blastomikozun fare enfeksiyon modelinde, TH2 yanıtı veren enfekte farelerin kronik ve ilerleyici enfeksiyondan ölmeleri, buna karşın TH1 yanıtının patojenin yayılmasını kısıtlaması ve farelerin antifungal tedaviye cevap vererek iyileşmeleri dikkat çekicidir. Bu nedenle güçlü bir TH2 yanıtı *B. dermatitidis* enfeksiyonundan iyileşmede yardımcı olmayabilir ve hatta etkenin temizlenmesini geciktirebilir. WI-1'in 85 kDa'luk bileşeninin fazla miktarda salınmasıyla, *B. dermatitidis*'in maya hücreleri hem hücresel yanıttan kaçarak hem de baskın ama etkisiz bir sıvısal yanıt uyararak, bağışık yanıtın her iki kolunu da devre dışı bırakabilir.

Coccidiodes immitis

Coccidioides immitis ve *C. posadasii* çok geniş bir aralıkta hastalık durumları oluşturabilen primer patojenlerdir (Bölüm 74'e bakınız). Bu mantarlar ABD'nin güney batısındaki çöl bölgesinde endemiktir. Bu iki tür, saprofitik ve parazitik dönemlerinde farklı morfolojiler göstermelerine karşın, diğer endemik dimorfik mantarlardan parazitik şeklin sergilediği tipik özellikler ile ayırt edilirler (Bölüm 73, Şekil 73-1'e bakınız). Bu mikroorganizmanın patojenitesine katkıda bulunan olası virülans faktörleri arasında enfektif konidyumların fagositik öldürmeye direnç göstermesi, etkili olmayan bir TH2 bağışık yanıt uyarma yeteneği

(*B. dermatitidis*'e benzer), üreaz ve ekstrasellüler proteazlar üretmesi ve moleküler taklit yeteneği bulunmaktadır (Tablo 68-1'e bakınız).

Konidyumların Fagositik Öldürmeye Direnç Göstermesi

C. immitis'in (ve *C. posadasii*) saprofitik fazı septumlu filamentöz hiflerden oluşur ve bu hifler olgunlaştığında birbirlerinden içi boş destek hücreleri ile ayrılan fıçı şeklinde artrokonidyumlar üretir (Bölüm 5'te, Şekil 5-2B'ye; Bölüm 73'te, Şekil 73-1C ve Şekil 73-7'ye bakınız). Artrokonidyumlar çok hidrofobiktir ve kolayca aerosol haline gelirler. Bu konidyumlar solunduğunda solunum sisteminin derinliklerine, sıklıkla alveollere ulaşacak kadar küçük (3-5 x 2-4 µm) boyutludur. Konidyumların dış duvarı esas olarak, belirgin hidropatik profilleri nedeniyle **hidrofobinler** olarak bilinen ve sistinden zengin küçük polipeptitler içeren proteinden (%50) oluşur. Hücre duvarı ayrıca lipitler (%25), karbohidratlar (%12) ve tanımlanmamış bir pigment içerir. Bu hidrofobik dış katmanın antifagositik özellik taşıdığı düşünülmektedir. Çünkü bu katmanın ortadan kaldırıldığı *C. immitis* artrokonidyumları, sağlam olanlara kıyasla, insan polimorfonükleer nötrofillerince (PMN) daha çok fagositoza uğramaktadır. Burada önemli olan nokta şudur ki, ne normal olan ne de dış duvar katmanı uzaklaştırılmış olan konidyumlar, PMN hücreleri tarafından yutulduktan sonra etkin bir şekilde öldürülmemektedir. *C. immitis*'in enfektif artrokonidyumlarının, konak akciğerindeki doğal savunma mekanizmalarının saldırısına karşı, hem aktif hem de pasif bariyerlerinin olduğu düşünülmektedir.

C. immitis Tarafından Etkili Olmayan Bir TH2 Yanıtının Uyarılması

Koksidiyoidomikozu olan tüm bireylerin, parazitik hücrelerin (sferüller) dış duvar katmanının baskın bir glikoproteinine (SOWgp) karşı antikor ürettikleri bilinmektedir. T-helper bağışık yolağının her iki kolu, yani TH1 ve TH2, SOWgp tarafından uyarılır. TH1 yolundaki aktivasyonun farelerde koksidiyoidomikozun kendiliğinden iyileşmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, *C. immitis* enfeksiyonuna duyarlı olan farelerin enfeksiyona karşı TH2 yanıtı sergilerken, dirençli kökenlerin daha çok bir TH1 yanıtı verdikleri gösterilmiştir. Bu nedenle, *B. dermatitidis* için tanımlandığı şekilde SOWgp'ye karşı oluşan TH2 yanıtları, *C. immitis*'in temizlenmesine katkı sağlamayabileceği gibi enfeksiyonun kontrolünü bozucu etki de gösterebilir. Koksidiyoidomikozun daha ağır formlarına, baskılanmış hücresel bağışık yanıt ve *C. immitis*'e özgün kompleman bağlayan antikorların serumda yüksek seviyelere çıkışı eşlik eder, bu da ağırlıklı olarak TH2 yanıtıyla uyumludur. İnsanlarda koksidiyoidomikoz sırasında ortaya çıkan sitokin profili konusunda çok şey bilinmemekle birlikte, *C. immitis*'in çok miktarda IL-10 ve IL-4 artışına sebep olan immünodominant antijenlerinin, bağışık yanıtı TH2 yolağına doğru yönlendirdiği öne sürülebilir. Bu tarz bağışık düzenleme, mikotik enfeksiyon şiddetinin artışına katkıda bulunabilir.

Üreaz Üretimi

C. immitis'in saprofitik şekli için çevresel ortam alkali çöl toprağıdır. Bu organizmanın hem saprofitik hem de parazitik şekillerinin invitro üretildiklerinde amonyak ve amonyum iyonları saldıkları ve kültür ortamını alkali hale getirdikleri gösterilmiştir. *C. immitis*'in endosporları herhangi bir asidik (pH 5.0) ortamda üretildiklerinde sferüllerden daha fazla amonyak/amonyum iyonları salarlar. Henüz yeni salınmış endosporların amonyak/amonyum iyonlarından oluşan bir alkali hale ile çevrili oldukları gösterilmiştir.

C. immitis'in endosporları alveolar makrofajlarca kolaylıkla fagosite edilirler, fakat yutulsalar da hücre içinde canlılıklarını sürdürebilirler. Hücre içindeki canlı endosporların hücre yüzeylerinin alkali bir hale ile çevrili olduğunun gösterilmesi, amonyak/amonyum iyonları üretiminin, aktive olmuş makrofaj fagozomu içinde patojenin canlılığını sürdürmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

C. immitis'in alkali bir mikro çevre oluşturma yeteneği ve asidifikasyona parazitik hücrelerden amonyak/amonyum iyonlarının salınımdaki artış ile cevap vermesi, bu mantarın patogenezine katkıda bulunabilir. Amonyak salınımına ve hücre yüzeyi alkalileşmesinin fagosit fonksiyonunu nasıl etkilediğine dair detayların yeterince anlaşılmamış olmasına karşın, *C. immitis* tarafından üretilen amonyağın ana kaynağının üreaz aktivitesi nedeniyle olduğu öne sürülmüştür. Üreaz mikrobiyal hücrelerin sitoplazmik bölümünde bulunan bir metalloenzimdir ve ürenin hidrolizini arttırmasıyla sonuçta amonyak ve karbamat oluşur. Karbamat daha sonra tekrar hidroliz olur ve diğer bir amonyak molekülü oluşur. *C. immitis*'de saptanan en yüksek üreaz proteini miktarı endosporulasyon gösteren sferüllerdedir ve bu durum en yüksek amonyak/amonyum iyonunun kaydedildiği gelişim evresi ile paralellik göstermektedir. Birlikte ele alındığında, bu bilgi üreaz aktivitesinin *C. immitis*'in patojenitesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Hücre Dışı Proteinazlar

Patojenik mantarlar geniş bir pH aralığında aktif olan ve geniş bir substrat özgüllüğü sergileyen bir dizi asit, nötral ve alkali proteinazlar üretirler. Mantarlar tarafından salgılanan belirli hücre dışı enzimlerin, en sonunda enfekte konağın ölümüne yol açabilecek invazif üremede kilit roller oynayabileceği öne sürülmektedir. Salgılanan proteinazlar deri ve mukozal engellerden geçmeye, aktif konak savunma mekanizmalarının kısmen etkisizleştirilmesine, endoteliyal katmanları aşmaya ve ardından da kan yolu ile yayılmaya olanak sağlayarak çeşitli anatomik bölgelerde enfeksiyonun yerleşmesine yol açar.

Primer bir mantar patojeni olan *C. immitis*, solunum mukozası bariyerini yararak kan ve/veya lenf dolaşımına geçebilir ve vücudun diğer organlarına yayılabilir. Mantarın hem saprofitik (konidyal hücre) hem de parazitik formları üreme sırasında bazı proteinazlar üretir. Konidyal hücreler insana ait kollajen, elastin ve hemoglobinin yanı sıra IgG ve IgA'yı da yıkabilen 36 kDa'luk bir hücre dışı proteinaz üretir. Salgılanan immünglobulinlerin fırsatçı fungal patojenlerce yıkılması, bu organizmaların konak mukozasında kolonize olma yeteneğiyle paralellik göstermektedir. Akciğer dokusunda bulunan yapısal proteinleri parçalayabilen 66 kDa'luk bir alkalen proteinazın, *C. immitis* enfeksiyonunun tüm evresi boyunca salgılandığı düşünülmektedir. Koksidiyoidomikozlu tüm hastalar bu enzime karşı antikor sentezlerler ve konak dokusunun *C. immitis*'in sferül ve endosporlarınca kolonizasyon ve invazyonunda bu alkalen proteinazın önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Moleküler Taklit

Patojen mikroplar tarafından konak moleküllerine fonksiyonel, antijenik ve yapısal olarak benzeyen moleküllerin üretilmesine **moleküler taklit** denilir. Bazı durumlarda enfeksiyon, konak dokuları ile çapraz reaksiyon veren ve otoimmün tipte patolojiye neden olan antikorların üretilmesiyle sonuçlanabilir. Mantarların yapısal olarak pek benzemeyen, ancak fonksiyon olarak konak moleküllerine benzeyen moleküller ürettikleri ("Fonksiyonel Taklit") gösterilmiştir. Integrinlere, kompleman reseptörlerine ve cinsiyet hormonlarına fonksiyonel olarak benzerlik gösteren mantar molekülleri tanımlanmıştır.

C. immitis'in sitozolik fraksiyonlarından östrojen bağlayan bir protein elde edilmiştir. Fizyolojik konsantrasyonlardaki progesteron ve 17-beta-estradiolün *C. immitis*'in üreme ve endospor salma hızını uyardığı bilinmektedir. Bu bilgi hamileliğin, özellikle üçüncü trimester süresince olmak üzere, yayılım gösteren koksidiyoidomikoz gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğunun bilinmesiyle örtüşmektedir.

Histoplasma capsulatum

H. capsulatum ile enfekte insanların çoğunun herhangi bir komplikasyon gelişmeden ve özgün antifungal tedavi uygulanmaksızın iyileştikleri çok iyi bilinmektedir (Bölüm 74'e bakınız). Bununla birlikte, öncesinde gizli mantar yayılımı gelişen bağışıklığı bozulmuş hastalarda, pulmoner ve ekstra pulmoner histoplazmozun yeniden aktivasyon gösterdiği literatürde yer almaktadır. Konidyumların çevreden solunmasına mantarın mukosilyer aktivite ile vücuttan çıkartılamaması eklenince, solunmuş olan konidyumlar yutuldukları makrofajlarda maya hücrelerine dönüşme fırsatı yakalarlar. *H. capsulatum* neredeyse sadece aktif olarak çoğalabildiği veya sessiz olarak kalabildiği konak hücreleri içerisinde bulunur.

H. capsulatum Konak Makrofajlarına Yerleşir

H. capsulatum'un solunmuş konidyumlarının maya hücrelerine dönüşmesi, patojenin konakta canlılığını sürdürebilmesi açısından kritik öneme sahiptir ve enfeksiyonda saatler içerisinde gerçekleşir. Enfeksiyon oluşturmak için teorik olarak tek bir konidyum yeterli olabilmekle birlikte, sağlıklı ve bağışıklığı sağlam bir bireyde yaygın hastalığın oluşması için oldukça fazla miktarda konidyum yoğunluğunun gerekli olduğuna inanılır. Enfeksiyon bölgesine göç etmiş olan fagositler yutulmuş konidyumları öldürmede etkindirler, ancak maya formuna karşı bu etkinlikleri daha azdır.

Mikroorganizmanın alveolar makrofaj kemotaksisine katkıda bulunan maddeler üreterek, konak fagositleri tarafından yakalanmayı kolaylaştırdığı bilinmektedir; ancak, makrofajların yıkıcı etkilerine karşı nasıl direnç gösterdiğinin detayları halen belli değildir. Maya hücre duvarındaki fosfoinozitol içeren belirli sfingolipidlerin, makrofajın mantar patojenine gösterdiği oksidatif yanıtı engelleyebildiği düşünülmektedir. Makrofajların, *H. capsulatum*'un maya formunun barındığı esas konak hücreler olduğu gerçeği, bunun patojenin hayatta kalma ve yaygınlaşması için önemli bir strateji olduğunu düşündürmektedir. Patojenin makrofaj fagolizozomu içinde ısrarla kalabilme yeteneğine etki eden ve mikroorganizmanın patojenitesine önemli katkı sağladığı düşünülen bazı faktörler vardır. Bunlar pH'nın düzenlenmesi, demir ve kalsiyum yakalanması ve maya hücre duvarının değiştirilmesidir.

Fagolizozom pH'sının Düzenlenmesi

H. capsulatum'un maya hücreleri alveolar makrofajlarca hızla yutulur. Yutulmanın ardından, bir veya daha fazla maya hücresi içeren fagolizozomun pH'sı, birçok lizozomal enzim için ideal olan pH seviyesinin üzerine yükselir (6.0-6.5). Bu pH düzenlemesi sadece enzim aktivitesini bozmaz, ayrıca hücre içinde antijen işlenmesini etkiler ve patojenin in vivo yaşamasına katkıda bulunur. *H. capsulatum* üreazının bu süreçte yer alması cazip bir fikir olsa da, pH'nın sadece maya hücresi içeren fagolizozomda yükselmesi nedeniyle temel bir faktör olmadığı kabul edilmektedir. Mantar üreazı süreçte etkili olmuş olsaydı, üretilmiş olan amonyak/amonyum iyonlarının fagozomdan dışarı sızmaları ve konak hücresinin diğer kısımlarında da pH'yı yükseltmeleri beklenirdi.

Demir ve Kalsiyum Yakalanması

Demir, bazı farklı metalloenzimlerin ve hem içeren proteinlerin önemli bir kofaktörüdür. Mikroorganizmalar ürettikleri sideroforlar yardımıyla demiri çevreden elde ederler. Sideroforlar ferrik demiri bağlarlar ve çözünebilen demir kompleksleri oluştururlar. *H. capsulatum* demiri bir hidroksamik siderofor yardımıyla yakalar, ancak bu sideroforun mantarın makrofaj içi yaşamındaki rolü bilinmemektedir. Mantarın fagolizozomal pH'yı 6.0-6.5 arasında ayarlama yeteneği, maya hücreleri tarafından demir yakalanmasında kilit role sahiptir. Ortam pH değerinin

6.5'ten büyük olması demirin *H. capsulatum*'a ulaşamamasına neden olur.

Demirde olduğu gibi, maya hücrelerinin fagolizozom içinde Ca^{2+} bağlama ve nakli için de etkin bir mekanizması olmalıdır. Maya hücreleri, etraflarındaki mikro çevrelerine, kalsiyum bağlayan bir protein olan CBP1'den çok miktarda salarlar. Ancak bunu miçelyal hücreler yapmaz. Hücre içi parazitlik süresince kalsiyum elde edilmesinde CBP1'in önemli olduğu öne sürülmektedir. Maya fazına özgün CBP1 üretimi, makrofaj fagolizozomu içinde *H. capsulatum*'ın hayatta kalabilmesi için, ona önemli olan diğer bir uyum mekanizması sağlıyor olabilir.

Maya Hücre Duvar Bileşiminin Değiştirilmesi

B. dermatitidis'e benzer şekilde, *H. capsulatum* kökenlerinin çoğunun hücre duvarında α-(1,3)-glukan bulunur. *H. capsulatum*'un α-(1,3)-glukan bileşenini kaybeden spontan mutantlarının, konak hücrelerine belirgin bir şekilde zarar vermeden makrofajları enfekte edip içinde yaşadıkları gösterilmiştir. Buna karşın, α-1,3-glukan içeren normal vahşi tip maya hücreleri makrofajları enfekte edip içinde yaşayabilirler, ancak aynı zamanda fagolizozom içinde çoğalabilir, en sonunda fagositi öldürerek dışarı çıkar ve yeni makrofajları enfekte etmeye devam ederler. Böylece, konak hücrelerinde bulunan farklı mikro çevreler, konak hücrede daha uzun süre kalabilme potansiyeli olan varyantların yanı sıra, daha hızlı bir çoğalma yöntemi oluşturanların seçilmesini etkileyebilir.

Paracoccidioides brasiliensis

Paracoccidioides brasiliensis'e bağlı enfeksiyon konidyumların akciğere solunması ile başlar. Daha sonra mantar kan veya lenf yoluyla vücudun hemen tüm bölümlerine yayılabilir (Bölüm 74'e bakınız). Parakoksidiyoidomikozun diğer endemik mikozlar ile kıyaslandığında benzeri olmayan bir özelliği, primer pulmoner enfeksiyonların hemen yayılım göstererek sıklıkla ağız, burun ve bazen gastrointestinal sistemde mukoza lezyonları şeklinde ortaya çıkmasıdır.

P. brasiliensis'in maya hücre duvarı, α-(1,3)-glukan gibi alkalide çözünen glukanlardan zengindir. Diğer bazı endemik dimorfik mantar patojenlerinde olduğu gibi, hücre duvarının en dış katmanında α-(1,3)-glukan bulunmasının, mantarın in vivo hayatta kalması için zorunlu olduğu düşünülmektedir. *P. brasiliensis* enfeksiyonuna doğal dirençte makrofajların kilit role sahip oldukları görülmektedir. Makrofajlar *P. brasiliensis* enfeksiyonu içerebilirler, fakat genelde maya hücrelerini ortadan kaldırmazlar. Enfeksiyonun klinik olarak erken düzelmesine karşın, canlı maya hücresi içeren kalıntı lezyonlar 40 yıla kadar ki bir süre sonunda yeniden alevlenme gösterebilir. Bu da enfeksiyonun tekrarına ve ciddi sekellere yol açar. Enfeksiyon patogenezinde önemli olduğu kabul edilen *P. brasiliensis*'e ait özellikler arasında hormonal faktörlere yanıt, α-(1,3)-glukan ekspresyonu ve immünodominant bir antijen olan gp43'e verilen bağışık yanıtlar bulunur.

Hormonun Enfeksiyona Etkileri

Parakoksidiyoidomikozun endemik olduğu bölgelerde yaşayan erkek ve kadınlardaki parakoksidiyoidin cilt testi reaktifliği karşılaştırılabilir olmasına rağmen, semptomatik hastalıktaki erkek/kadın oranı 78:1'dir. Subklinik enfeksiyon her iki cinste de benzer oranda görünüyor gibidir; ancak klinik olarak belirgin yayılım gösteren hastalığın ortaya çıkışı erkeklerde çok daha sıktır. Bu gözlem, hormonal faktörlerin parakoksidiyoidomikoz patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı hipotezine neden olmuştur.

Östrojenin mantar üremesini ve endosporülasyonu uyardığı *C. immitis*'in aksine, *P. brasiliensis*'in konidyum şeklinden maya hücresine dönüşümü östrojen tarafından engellenir. Bu durum kadınlarda enfeksiyonun çabuk iyileşmesini sağlarken, erkeklerde enfeksiyonun ilerlemesine izin verilmiş olur. Bu tablonun diğer bir açıklaması da, erkek seks hormonlarının enfeksiyonun oluşmasını kolaylaştıracak şekilde bağışıklık sistemini baskılayıcı etki göstermesidir. Bu konu aktif bir araştırma alanı olarak durmaktadır. Ne olursa olsun, doğal enfeksiyondan sonra konak-mantar etkileşiminin başında meydana gelen olaylar hormon aracılığıyla düzenleniyor gibi görünmektedir ve bu yüzden erkek ve kadınlarda anlamlı derecede farklıdır. Bu farklılıklar, erkeklerin parakoksidiyoidomikoza belirgin şekilde daha yüksek duyarlılık sergilemelerini açıklayabilir.

P. brasiliensis Patogenezinde Hücre Duvar Glukanlarının Rolü

P. brasiliensis hücre duvarı galaktomannan, α-(1,3)-glukan, β-(1,3)-glukan ve kitin olmak üzere dört ana polisakkarit içerir. Mikroorganizmanın maya formunda eksprese edilen sadece α-(1,3)-glukandır ve bunun ekspresyonu virülansla paralellik gösterir. Bu glukanı içermeyen mutant *P. brasiliensis* kökenleri virülan değildir ve nötrofiller tarafından sindirilmeye daha duyarlıdırlar.

Hücre duvarının β-(1,3)-glukan fraksiyonu önemli bir immunomodülatör olarak işlev görür ve hücre duvarında eksprese edildiğinde yoğun bir inflamatuvar yanıt doğurur. Alfa-(1,3)-glukan seviyeleri azaldığında β-glukanların maskelenmesi ortadan kalkar ve patogenezde, *P. brasiliensis* hücre duvarındaki her bir polisakkarit bileşeninden çok, α-(1,3)-glukan/β-(1,3)-glukan oranının daha önemli olabileceği hipotezinin ortaya konulmasına yol açar. *P. brasiliensis* hücre duvarındaki α-/β-glukan oranı ile bağışık yanıt tipi arasındaki ilişkinin, hem histoplazmoz hem de blastomikozda gözlenene benzer olduğunu görmek önemlidir. Her bir durumda, maya hücresinde yüksek α-(1,3)-glukan içeriği olması virülans artışıyla, bu bileşenin yokluğu ya da seviyesinin azalmış olması da virülans azalmasıyla ilişkilidir. Tüm bu üç dimorfik mantara ait maya hücrelerinin duvar bileşimindeki değişiklikler, bunların hücre ve dokularda dağılıp kalma ve enfeksiyondan yıllarca sonra bile canlı elemanlar olarak varlıklarını sürdürebilme yetenekleri ile de ilişkilidir.

İmmünodominant bir Antijen Olan gp43'e Verilen Yanıtlar

P. brasiliensis'in maya formu 43 kDa'luk immünodominant bir glikoprotein (gp43) salgılar. Bu glikoprotein hem önemli bir serodiyagnostik antijen hem de varsayılan bir virülans faktörüdür. Gp43 antijeni laminin-1 için bir reseptördür ve maya hücrelerinin konak bazal membranına adezyonundan sorumlu olabilir. Bu antijen makrofajlara da bağlanır ve insanlarda hem güçlü bir salgısal yanıt hem de gecikmiş tipte aşırı duyarlılık (DTH) yanıtı doğurur.

P. brasiliensis enfeksiyonuna karşı bağışık savunma sıvısaldan çok hücresel tiptedir. DTH yanıtının bozulması hastalık şiddetindeki artışla paralellik gösterir. Gp43 ve ikinci bir antijen olan gp70, insanlarda sıvısal bir yanıtın oluşturulmasında esas olarak rol oynarlarken, gp43 ile bağışıklanan fareler hem TH1 hem de TH2 tipinde bağışık yanıt geliştirirler. Hastanın gp43 ve gp70'e karşı bağışık yanıt oluşturma yeteneğinin, yetersiz T-hücre yanıtının eşlik ettiği bir TH2 yolak hâkimiyeti şeklinde ortaya çıkması olasıdır. Eğer hastanın *P. brasiliensis*'e karşı hücresel bağışıklığı, gerçekten böyle bir T-hücre yanıt düşüklüğü ile zayıflamışsa, bu durum parakoksidiyoidomikozun immünopatogenezinin altında yatan bir mekanizma (histoplazmoz ve koksidiyoidomikozda görüldüğü gibi) olabilir.

Fırsatçı Patojenler

Candida türleri, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus* türleri gibi fırsatçı mantar patojenlerinin patojenliğinin saptanmasında konağın durumu birincil öneme sahiptir. Çoğu durumda bu organizmalar zararsız şekilde kolonizasyon yapıcıdırlar ya da çevresel saprofittirler. Sadece konak savunması çöktüğünde ciddi enfeksiyona neden olurlar. Bu organizmalar ile ilişkili olarak "virülans faktörleri" şeklinde ele alınabilecek faktörler vardır, bunlar hastalık sürecine katkıda bulunurlar ve bazı durumlarda da çeşitli organizmaların patojenitesindeki farklılıkları açıklayabilirler.

Candida Türleri

Candida türleri fırsatçı mantar patojenlerinin en yaygın olanıdır (Bölüm 75'e bakınız). *Candida* türlerinin gastrointestinal mukozada kolonizasyon oluşturduğu ve kan dolaşımına gastrointestinal sistemden translokasyonla veya kontamine vasküler kateterler aracılığıyla ulaştığı, konak savunması ile etkileştiği ve karaciğer, dalak, böbrekler, kalp ve beyin gibi hedef organların derin dokularını istila etmek üzere damar dışına çıktığı günümüzde iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Organizmanın patojeniteye katkıda bulunduğu düşünülen özellikleri arasında dokulara adezyon yeteneği, maya-hif dimorfizmi sergileyebilmesi, hücre yüzey hidrofobikliği, proteinaz salgılaması ve fenotipik dönüşüm bulunmaktadır (Tablo 68-1'e bakınız).

Candida türlerinin çeşitli dokulara ve cansız yüzeylere tutunma yeteneğinin enfeksiyonun erken evrelerinde önemli olduğu kabul edilmektedir. Çeşitli *Candida* türlerinin aderans yeteneği, değişik deneysel modellerdeki virülans sıralamasıyla doğrudan ilişkilidir. Aderans, özgün (ligand-reseptör etkileşimi) ve özgün olmayan (elektrostatik, van der Waals kuvvetleri) mekanizmaların bir kombinasyonu ile başarılır.

Maya-hif dönüşümü yapabilme yeteneğinin patojenitede bir miktar öneme sahip olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir. *Candida* türlerinin çoğu böyle bir dönüşümü yapabilmektedir ve bunun hem pH hem de ısı ile düzenlendiği gösterilmiştir. Maya-hif dönüşümü, *Candida* türlerinin mikro çevredeki değişikliklere cevap verme yollarından birisidir. *C. albicans* hifleri **tigmotrofizm** (dokunma hissi) sergilemeleri sayesinde uzun oyuklar boyunca ve deliklerden geçerek üreyebilirler ve bu özellik epitelyal yüzeylerden geçmesine de yardımcı olabilir.

Candida türlerinin hücre yüzey bileşimi, hem hücrenin hidrofobisitesini hem de hücreye verilecek bağışık yanıtı etkileyebilir. Hücre yüzeyindeki mannoproteinlerin glikozilasyon tipi ve derecesi, hücrenin hidrofobisitesini ve böylece de epitelyal yüzeylere tutunmasını etkileyebilir. *C. albicans*'ın germ tüpleri hidrofobikken tomurcuk ve blastokonidyumlar hidrofiliktir. *C. albicans*'ın çeşitli glikoproteinleri organizmaya verilen bağışık yanıtı da baskılayabilir ve bunun mekanizmaları iyi bir şekilde anlaşılmamıştır.

Primer patojenler için tartışıldığı şekilde, *Candida* türlerinin çeşitli enzimler salgılama yeteneği de organizmanın patojenitesini etkileyebilir. Bazı *Candida* türleri, enfeksiyon savunmasında görev alan proteinleri hidrolize eden aspartil proteinazlar salgılar ve böylece maya hücreleri bağ dokusundaki bariyerleri yıkar. Benzer şekilde, insanlarda enfeksiyon yapan *Candida* türlerinin çoğu tarafından fosfolipazlar üretilir. Bu enzimler konak hücrelerini tahrip eder ve doku invazyonunda önemli oldukları kabul edilir.

Candida türlerinin bir morfolojiden diğerine çabucak geçme yeteneği **fenotipik dönüşüm** olarak ifade edilir. Orijinal olarak kaba koloni morfolojisindeki değişiklikler için kullanılan bu terim, şimdilerde tomurcuklanma ve hif oluşumu, hücre duvar glikoproteinlerinin ekspresyonu, proteolitik enzim salgılanması, nötrofillerin oluşturduğu oksidatif hasara direnç gösterme, antifungal duyarlılık ve direnç gibi özellikler konusunda farklılıkları temsil eden katı besiyerlerindeki farklı fenotipik değişimler için kullanılmaktadır. Fenotipik dönüşüm, organizmanın kendi mikro çevresindeki değişikliklere çabuk uyum sağlamasını olanaklı kılarak, onun hayatta kalmasını, dokulara invazyonunu ve konak savunmasından kaçmasını kolaylaştırır ve *Candida* türlerinin virülansına katkıda bulunur.

Cryptococcus neoformans

C. neoformans dünyanın her yerinde insan enfeksiyonu oluşturan kapsüllü bir mayadır. Bu organizma, görünürde normal olan konakları enfekte edebilmekle birlikte, bağışıklığı bozulmuş

konaklarda çok daha sık ve daha şiddetli hastalık oluşturur. Kriptokokkoz patogenezi ele alınırken, hem konak savunmalarını hem de varsayılan virülans faktörlerini göz önünde bulundurmak faydalı olacaktır.

C. neoformans enfeksiyonuna karşı savunmada üç ana yol vardır; alveolar makrofajlar, inflamatuvar fagositik hücreler ve T- ve B-hücre yanıtları. Kriptokokkozun ortaya çıkması esas olarak konak hücresel yanıtının yeterliliğine ve solunmuş olan maya hücrelerinin sayısı ve virülansına bağlıdır.

Savunmanın ilk hattı alveolar makrofajlardır. Bu hücreler maya hücrelerini yutabilirler ancak öldürme yetenekleri sınırlıdır. Yutulmuş maya hücreleri içeren makrofajlar nötrofillerin, monositlerin, NK hücrelerinin ve diğer hücrelerin kan dolaşımından akciğerlere göçü için çeşitli sitokinler salgılarlar. Makrofajlar aynı zamanda antijen sunan hücreler gibi davranırlar ve *C. neoformans*'a özgün T ve B lenfositlerin farklılaşması ve çoğalmasını başlatırlar. Göç ederek gelen hücreler *C. neoformans*'ın hücre içi ve hücre dışı mekanizmalar (oksidatif ve oksidatif olmayan) ile öldürülmesinde etkilidirler.

Bu organizmaya karşı antikor yanıtı koruyucu değildir, ancak maya hücrelerini opsonize ederek hücrenin aracılık ettiği sitotoksisiteyi arttırır. Benzer şekilde kompleman sistemi antikor yanıtının etkinliğini arttırır, fagositoz ve inflamatuvar hücrelerin göçü için opsonin ve kemotaktik faktörler sağlar.

C. neoformans'a karşı etkin bir konak yanıtı, hücresel ve sıvısal bağışıklık faktörlerinin kompleks bir etkileşimidir. Bu faktörler zayıfladığında, canlı maya hücresi barındıran makrofajların genellikle akciğerlerden lenfatiklere, kan dolaşımı ile de beyine göç etmesiyle enfeksiyon yayılım gösterir.

C. neoformans'ın yapısında olan ve konak savunmasını mayaya karşı etkisiz kılarak enfeksiyonun gelişmesini sağlayan esas faktörler 37° C'de üreyebilme yeteneği, kalın bir polisakkarit kapsül oluşturması, melanin üretmesi ve alfa-eşey fenotipinde (MATalfa) olmasıdır (Tablo 68-1'e bakınız).

C. neoformans'ın kapsülü hücreyi fagositozdan ve fagositik süreçte uyarılan sitokinlerden korur, aynı zamanda hem hücresel hem de sıvısal bağışıklığı baskılar. Kapsül, kompleman ve antikriptokok antikorların opsonik etkilerini fiziksel olarak bloke edebilir ve negatif elektriksel yükü, maya ve konak hücresi arasında elektrostatik bir itme oluşmasını sağlar. Daha da öte, kapsül materyali antijen sunumunu engeller ve konak hücreleri tarafından nitrik oksit (kriptokok hücrelerine toksiktir) üretilmesini sınırlar.

Melanin hücre zarına bağlı bir fenoloksidaz enzimi aracılığıyla mantar tarafından üretilir ve hücre duvarı içinde depolanır. Melaninin hücre duvar bütünlüğünü güçlendirdiği, hücrenin net negatif elektrik yükünü arttırdığı ve ayrıca fagositozdan koruduğu düşünülmektedir. Melanizasyonun *C. neoformans*'ın sergilediği nörotropizmden sorumlu olduğu düşünülür ve hücreyi oksidatif streslerden, uç sıcaklık değerlerinden, demir azalmasından ve mikrobisidal peptitlerden koruyabilir.

Alfa-eşey fenotipi ***STE12alpha*** geninin varlığı ile ilişkilidir. Bu genin, kapsül ve melanin üretimi açısından önemli fonksiyonlar gören diğer bazı genlerin ekspresyonunu da düzenlediği kanıtlanmıştır.

Aspergillus Türleri

Aspergilloz tüm dünyada en yaygın olan invazif küf enfeksiyonudur. Aspergilluslar doğada her yerde yaygın olan saprofitlerdir ve toprak, saksı bitkileri, çürümüş sebzeler, biber ve inşaat alanlarında bulunabilirler. *Aspergillus* türleri insanlarda, ardından alerjik reaksiyonların geliştiği solunum yolu kolonizasyonu, önceden var olan kavitelerin kolonizasyonu (aspergilloma) ve doku invazyonu yolu ile hastalığa neden olabilir.

Aspergillozda enfeksiyonun birincil yolu aerosol haline gelmiş konidyumların (2.5-3 µm) solunması ve akciğerler, nazofarenks ve sinüslere yerleşmesidir. Akciğerlerde alveolar makrofajlar ve nötrofiller, *Aspergillus* türlerine karşı konak savunmasında büyük bir rol oynarlar. Makrofajlar konidyumları yutar ve öldürürlerken, nötrofiller konidyumlardan germinasyon sonrası oluşan hiflere bağlanır ve öldürürler. Öldürülmeyen hifal şekiller, akciğer dokusu ve damar yapılarını istila ederek tromboz ve lokal doku nekrozuna yol açabildikleri gibi, diğer hedef organlara da (beyin) kan yoluyla yayılabilirler.

Aspergilluslar, virülansta bir rol oynayabilecek gliotoksinler gibi çeşitli metabolik ürünlerin yanı sıra elastaz, fosfolipaz, çeşitli proteazlar ve katalaz gibi bir dizi enzimler salgılarlar. Gliotoksin makrofaj fagositozunun yanı sıra, T-hücre aktivasyonu ve çoğalmasını da inhibe eder. Ancak, gliotoksinin insanlardaki hastalık sırasında klinik olarak anlamlı miktarlarda üretilip üretilmediği bilinmemektedir.

A. fumigatus konidyumları insan fibrinojeninin yanı sıra alveolar bazal membrandaki laminine de bağlanırlar. Bunun, mantarın konak dokularda yerleşmesini sağlayan önemli bir ilk adım olabileceği düşünülmektedir. Fibrinojen ve laminine bağlanma konidyumların tutunmasını kolaylaştırabilirken, elastaz ve asit proteazların salgılanması konak hücrenin hifler tarafından istilasına yardımcı olabilir.

İnvazif aspergilloz, nötropeni ve nötrofil fonksiyon bozukluğu ile oldukça ilişkilidir. *Aspergillus* konidyumları nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençlidir, ancak germinasyon gösteren konidyumlar ve hifler kolayca öldürülürler. Kronik granülomatöz hastalıklarda, nötrofiller katalaz üreten mikroorganizmaların öldürülmesi için solunumsal patlamayı (respiratory burst) gerçekleştiremezler. Aspergilluslar hidrojen peroksidi parçalayan katalaz enzimi üretirler. Aspergillozun kronik granülomatöz hastalıklarla olan güçlü ilişkisi, konağın aspergilloza karşı savunmasında nötrofil fonksiyonunun önemini ortaya koyar ve katalazın bir virülans faktörü olması konusunda dolaylı bir kanıt oluşturur. Yüksek doz kortikosteroid alan bireylerde aspergilloz riskindeki artışın, genel olarak makrofaj ve belki de T-hücre fonksiyonunun bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Buna

ilaveten, kortikosteroidlerin kültürde *Aspergillus* türlerinin üremesini arttırdığı gösterilmiştir. *Aspergillus* türlerinin diğer mantarlarda bulunanlara benzer şekilde, steroid bağlayan spesifik proteinlere sahip olup olmadıkları bilinmemektedir.

Sorular

1. Primer bir patojeni fırsatçı bir patojenden ayırt eden nedir?
2. Primer mantar patojenlerinin patogenezindeki ortak temalar nelerdir?
3. Endemik dimorfik mantarlara karşı en önemli savunma hattı nedir?
4. Hangi varsayılan virülans faktörü bu bölümde tartışılan hem primer hem de fırsatçı patojenler için ortaktır?

Kaynakça

Casadevall A, Pirofski L: Host-pathogen interactions: The attributes of virulence. J Infect Dis 184:337-344, 2001.

Clemons KV, et al: Pathogenesis I: Interactions of host cells and fungi. Med Mycol 38(Suppl 1):99-111, 2000.

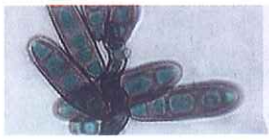
Cole GT: Fungal pathogenesis. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Dignani MC, et al: *Candida*. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Heitman SGF, et al: Molecular Principles of Fungal Pathogenesis. Washington, DC, ASM Press, 2006.

Nemecek JC, et al: Global control of dimorphism and virulence in fungi. Science 312:583-588, 2006.

Perfect JR: *Cryptococcus neoformans:* A sugar-coated killer with designer genes. FEMS Immunol Med Microbiol 43:395-404, 2005.



69

Mantar Hastalıklarının Laboratuvar Tanısı

Çeviren: Şinasi Taner Yıldıran

Mikotik hastalık spektrumu, bölgesel olarak yerleşip huzursuz edici olabilen yüzeysel kütanöz ve mukozal enfeksiyonlardan, klasik sistemik ve fırsatçı patojenlerle ilişkili olan ve oldukça invazif tablolara kadar gidebilen bir aralıkta kendini gösterir. Sayıları gittikçe artan patojenlerle birlikte ciddi enfeksiyonlar da bildirilmeye devam etmektedir. Çok iyi bilinen bu patojenik mantarların arasında *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Aspergillus*'un yanı sıra, daha az bilinen hiyalen ve esmer küfler de bulunmaktadır (Bölüm 5'deki Tablo 5-1 ve Tablo 5-2'ye bakınız). Modern medikal mikoloji, taksonomik olarak oldukça çeşitlilik gösteren mantarların oluşturduğu mikozlarla ilgili çalışma alanı olmuştur.

Fırsatçı mikozlar, risk altındaki hasta nüfusun karmaşıklığı ve bu bireyleri enfekte edebilecek mantar çeşitliliğinin gittikçe artması nedeniyle, klinisyenlere ve benzer şekilde mikologlara karşı önemli bir tanısal meydan okuma sergilemektedir. Yetersizlik halindeki hastada mikotik enfeksiyonların başarılı tanı ve tedavisi, büyük bir oranda klinisyenleri, medikal mikologları ve patologları içeren bir takım yaklaşımına bağlıdır.

Bu bölümde, birçok mantar enfeksiyonunun tanısı için gerekli olan, örnek toplama ve işleme alma ile ilgili genel bir tanımlama yapılmıştır. Direkt mikroskopi, kültür, immünolojik ve moleküler tanı testleri ile genel bir değerlendirme de yer almaktadır. Mantar enfeksiyonlarının tanısında kullanılan bu ve diğer yöntemlerle ilgili özel detaylar, kaynakçada listelenen birkaç referans kaynakta bulunabilir.

Mantar Enfeksiyonlarının Klinik Olarak Tanınması

Derin yerleşimli mikozların erken tanısı, çok fazla kuşku duyulmasını ve bir hastayı bu tür enfeksiyonlara yatkın hale getirebilecek özel risk faktörlerinin bir değerlendirmeden geçirilmiş olmasını gerektirir. Hastanın alınan öyküsü ve fizik muayenesi sonucunda klinik bir kuşku duyulması, kütanöz ve mukozal lezyonlar yönünden bir incelemenin yapılması, takılan tüm gereçlerin (kateter gibi) gözden geçirilmesi, dikkatli bir oftalmolojik muayene, tanısal görüntüleme çalışmaları ve son olarak da laboratuvar tanı için uygun örneklerin alınması gibi tüm işlemler, mantar enfeksiyonlarının çok uygun bir şekilde tanı ve tedavilerinin yapılması için atılması gereken oldukça önemli adımlardır. Ne yazık ki, nötropenili bir hastada *Fusarium*'a bağlı onikomikoz ve alt ekstremite deri lezyonları oluşması veya diyabetik ketoasidozlu bir hastada *Rhizopus*'a bağlı sinüs enfeksiyonu gelişmesi gibi, spesifik mantarların "klasik" olgu senaryolarıyla birliktelik göstermesine rağmen, klinik bulgu ve şikayetler mantar enfeksiyonları için spesifik değildir ve mantar ile bakteri enfeksiyonları yönünden risk altındaki bir hastada, bu iki tip enfeksiyonu birbirinden ayırmada çoğunlukla yararlı değillerdir. Gittikçe önemini arttıran diğer bir konu da, sadece hastanın bir mantarla enfekte olduğunun bilinmesi değil, ayrıca en iyi tedavi ve klinik desteğin verilebilmesi için hangi mantar olduğunun bilinmesidir. Bundan dolayı, mantar enfeksiyonlarının tanısı üç temel laboratuvar yaklaşımına bağlıdır: (1) mikrobiyolojik, (2) immünolojik ve (3) histopatolojik (Kutu 69-1). Bu yaklaşımlara organizmanın moleküler ve biyokimyasal yöntemlerle saptanma ve tanımlanma yöntemleri de ilave edilebilir. Mantar antijenleri ve nükleik asitlerin saptanmasında daha yeni yöntemlerin kullanılması, mantar enfeksiyonlarının hızlı tanısı konusunda büyük ümitler vaat etmektedir.

Klasik Laboratuvar Tanı

Örneğin Toplanması ve İşleme Alınması

Enfeksiyöz olayların bütün tiplerinde olduğu gibi, mantar enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, uygun klinik materyalin doğru şekilde alınmasına ve örneklerin çabuk bir şekilde klinik laboratuvara götürülmesine bağlıdır. Kültür ve mikroskobik inceleme için örneklerin seçimi, sadece klinik muayene ve radyografik incelemelerden elde edilecek bilgilere dayalı değildir. Aynı zamanda, spesifik tipte bir enfeksiyon oluşturabilecek en olası mantar patojenin göz önünde bulundurulmasına da bağlıdır (Tablo 69-1). Örnekler aseptik olarak veya örneklenecek bölgenin uygun şekilde temizlenmesi ve dekontamine edilmesinden sonra alınmalıdır. Kültür ve mikroskopi için, yeterli miktardaki klinik örnek hemen laboratuvara gönderilmelidir. Ne yazık ki, laboratuvara gönderilen örneklerin çoğunun kalitesi düşüktür, yetersiz miktardadır ve bir tanıya ulaşmak için uygun değildir. Örnekler mümkün olduğu sürece sızdırmaz bir kap içerisinde

Kutu 69-1. Mantar Hastalığının Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemler

Klasik (Konvansiyonel) Mikrobiyolojik Yöntemler
Direkt mikroskopi (Gram, Giemsa ve kalkoflor beyazı boyamaları)
Kültür
İdentifikasyon
Duyarlılık testi
Histopatolojik Yöntemler
Rutin boyalar (H&E)
Özel boyalar (GMS, PAS, Musikarmin)
Direkt immünfloresans
In situ hibridizasyon
İmmünolojik Yöntemler
Antikor
Antijen
Moleküler Yöntemler
Direkt saptama (nükleik asit amplifikasyonu)
İdentifikasyon
Köken tiplendirme
Biyokimyasal Yöntemler
Metabolitler
Hücre duvarı bileşenleri
Enzimler

H&E, hematoksilen eozin; GMS, Gomori metenamin gümüş; PAS, periyodik asit-Schiff

gönderilmeli ve hastaya ilişkin bir klinik öykü bilgisi de buna eşlik etmelidir. Etiyolojik ajanı kusursuz bir biçimde izole etmek için, laboratuvar örneğin en iyi biçimde işleme alınması kararını verirken bunu klinik bilgiye dayandırır. Klinik öykü, kültür ve diğer laboratuvar test sonuçlarının değerlendirilmesinde, özellikle de balgam ve deri gibi steril olmayan bölgelere ait örnekler söz konusuysa yararlı olur. Dahası, klinik bilginin olması laboratuvar personelini, *Coccidioides immitis/posadasii* veya *Histoplasma capsulatum* gibi potansiyel olarak tehlikeli bir patojenle karşı karşıya olabilecekleri konusunda uyarır.

Örneklerin laboratuvara taşınması çabucak olmalıdır; bununla birlikte, örneklerin mantar kültürü yönünden geç işleme alınması, bakteriyolojik, virolojik veya parazitolojik inceleme açısından gönderilen örneklerde olduğu kadar zararlı olmayabilir. Genel olarak, işleme almada bir gecikme olursa, mantar kültürü için gönderilen örnekler organizma canlılığında bir kayıp olmaksızın 4° C'de kısa süreliğine saklanabilirler.

Bakteriyolojik inceleme için gönderilen örneklere benzer şekilde, mantar enfeksiyonlarının tanısı için bazı örnekler diğerlerinden daha iyidir (Tablo 69-1'e bakınız). Eğer klinik belirtiler hematojenöz bir olayı ya da santral sinir sistemi gibi kapalı bir alan tutulumunu düşündürüyorsa, kan ve normalde steril olan diğer vücut sıvılarının kültürleri yapılmalıdır. Deri lezyonlarından biyopsi yapılmalı ve biyopsi örneği hem histopatolojik inceleme hem de kültür için gönderilmelidir. Ağız ve vajinal mukoza enfeksiyonlarının tanısı en iyi şekilde, genellikle klinik görünüm ve sekresyonların ya da mukozal kazıntıların direkt mikroskobik incelenmesiyle konur. Çünkü kültürler genellikle normal floradakilerin, hatta kontaminant olanların üremesine neden olur. Benzer şekilde, gastrointestinal mantar enfeksiyonlarının tanısı kültürden çok, en iyi biyopsi ve histopatolojik incelemeyle konur. Yirmi dört saatlik balgam ve idrar toplanması, hem bakteriyel hem de fungal kontaminantların tipik olarak aşırı üreme sergilemeleri nedeniyle, mikolojik inceleme için uygun değildir.

Boyalar ve Direkt Mikroskobik İnceleme

Doku kesitlerinin ve klinik örneklerin direkt mikroskobik olarak incelenmesinin, mantar enfeksiyonlarının tanısındaki en hızlı ve en ekonomik yöntemlerden birisi olduğu genel olarak kabul edilir. Kültür sonuçları günlerce hatta haftalarca elde edilemezken, dokudaki mayaların veya hif yapılarının mikroskobik olarak saptanması bir saatten az bir sürede tamamlanabilir. Bazı durumlarda, mantar sadece saptanmakla kalmaz, farklı bir morfolojiye sahip olmasından dolayı aynı zamanda da tanımlanabilir. Spesifik olarak, karakteristik kistlerin, maya hücrelerinin ya da sferüllerin saptanması, sırasıyla *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*), *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* veya *Coccidioides immitis/posadasii*'ye bağlı enfeksiyonların etiyolojik tanısını ortaya koyar. Dokuda *Candida*'nın, bir zigomiçetin veya *Trichosporon*'un morfolojik görünümü enfeksiyon tipinin (yani kandidoz, zigomikoz, trikosporonoz gibi) tanısının konulmasına yol açabilmekle birlikte, enfeksiyona yol açan gerçek mantar türü bilinmeyecek ve kültürü beklenecektir. Dokuda mantarların mikroskobik olarak saptanması, örneği kültüre alırken kullanılacak en uygun yaklaşımın seçilmesinde laboratuvara yol gösterecek ve aynı zamanda kültür sonuçlarının anlamlılığının değerlendirilmesinde de yararlı olacaktır. Kültürde üreyen organizma normal floranın bilinen bir üyesiyse veya çevrede sıklıkla bulunuyorsa, bir önceki cümlede son kısımda belirtilen ifadenin doğruluğu özellikle ortaya konmuş olacaktır.

Direkt mikroskopinin mantar enfeksiyonu tanısındaki yararı açıktır; ancak, hem yalancı-negatif hem de yalancı-pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Mikroskopinin duyarlılığı kültürden daha azdır ve negatif bulunan bir direkt inceleme bir mantar enfeksiyonunu dışlamaz.

Direkt olarak klinik materyalde mantarları saptamak ve özelliklerini ortaya koymak için, bir dizi farklı boyalar ve mikroskobik teknikler kullanılabilir (Tablo 69-2). Klinik mikoloji laboratuvarında en sıklıkla kullanılan yaklaşımlar, floresan bir madde olan kalkoflor beyazını ya da sürüntülerin ve lamı dokuya değdirerek hazırlanan preparatların (touch preparations) ya Gram ya da Giemsa ile boyanmasını içerir. Kalkoflor beyazı mantarların hücre duvarlarını boyayarak, onların daha kolay ve daha hızlı saptanmasını sağlayacak floresans oluşumuna neden olur (Şekil 69-1). Gram boyama, *Candida* ya da *Cryptococcus* gibi mayaların saptanmasında yararlıdır (Şekil 69-2), fakat aynı zamanda *Aspergillus* gibi filamentöz mantarların hifal yapılarını da boyar

Tablo 69–1. Önemli Bazı Mantar Enfeksiyonlarında Vücut Bölgeleri, Örnek Toplanması ve Tanı Yöntemleri

Enfeksiyon Bölgesi ve Enfeksiyon Oluşturan Organizma	Örnek Seçenekleri	Örnek Toplama Yöntemleri	Tanı Yöntemleri
Kan			
Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Fusarium, Aspergillus terrreus, Penicillium marneffei, Trichosporon	Tam kan	Venöz yoldan (steril)	Kültür, buyyon Kültür, lysis-centrifugation
	Serum	Venöz yoldan (steril)	Antijen (*Candida, Cryptococcus* ve *Histoplasma*) Nükleik asit amplifikasyon
	İdrar	Steril	Antijen (*Histoplasma*)
Kemik İliği			
Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffei	Aspirat	Steril	Mikroskobik inceleme, kültür
	Serum	Venöz yoldan (steril)	Seroloji, antijen (*Histoplasma*), antikor
	İdrar	Steril	Antijen (*Histoplasma*)
Santral Sinir Sistemi			
Candida, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Scedosporium, esmer küfler, Zygomycetes	Spinal Sıvı	Steril	Mikroskobik inceleme, kültür, antijen (*Cryptococcus*)
	Biyopsi	Steril, histopatoloji için steril gerekmez	Mikroskobik inceleme, kültür (dokuyu parçalamayın)
	Serum	Steril	Kriptokok antijeni
Kemik ve Eklem			
Candida, Fusarium, Aspergillus, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis/posadasii, Blastomyces dermatitidis, Penicillium marneffei, Sporothrix schenckii	Aspirat	Steril	Mikroskobik inceleme, kültür
	Biyopsi	Steril, histopatoloji için steril gerekmez	Mikroskobik inceleme, kültür (dokuyu parçalamayın)
	Serum	Venöz yoldan	Seroloji, antijen, antikor
Göz			
Fusarium, Candida, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Zygomycetes	Kornea	Kazıntı veya biyopsi	Mikroskobik inceleme, kültür
	Vitreal sıvı	Steril aspirat	Mikroskobik inceleme, kültür

Devamı

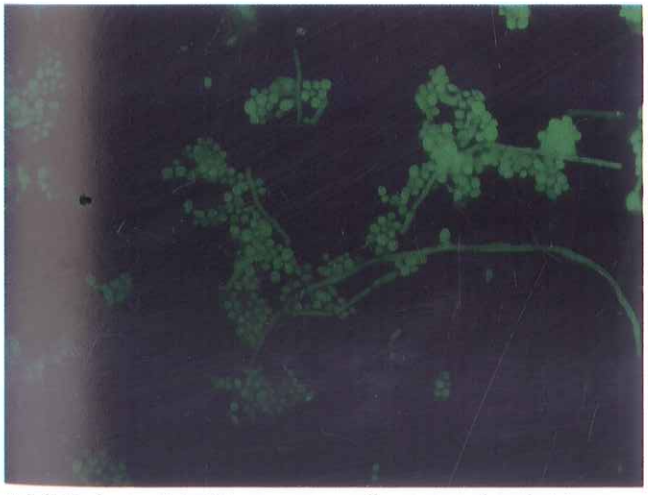
Tablo 69–1. Önemli Bazı Mantar Enfeksiyonlarında Vücut Bölgeleri, Örnek Toplanması ve Tanı Yöntemleri—devamı

Enfeksiyon Bölgesi ve Enfeksiyon Oluşturan Organizma	Örnek Seçenekleri	Örnek Toplama Yöntemleri	Tanı Yöntemleri
Ürogenital Sistem			
Candida, Cryptococcus neoformans, Trichosporon, Rhodotorula	İdrar	Steril	Mikroskobik inceleme, kültür
Nadir olarak: *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii*	Vajinal, üretral, prostatik sekresyonlar veya akıntı	Fizyolojik serum içindeki silgeç ile (eküvyon, swap)	Mikroskobik inceleme, direkt bakı, kalkoflor/KOH, kültür
	Serum	Venöz yoldan	Seroloji (antikor)
	Biyopsi	Steril, histopatoloji için steril olması gerekmez	Mikroskobik inceleme, kültür (dokuyu parçalamayınız)
Solunum Yolu			
Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, *Scedosporium apiospermum,* esmer küfler, endemik dimorfik mantarlar, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)	Balgam	İndüklemiş, koruyucu madde olmaksızın	Mikroskobik inceleme, kültür
	Lavaj	Koruyucu madde olmaksızın	Mikroskobik inceleme, kültür
	Transbronşiyal	Aspirat ya da biyopsi	Mikroskobik inceleme, kültür
	Açık akciğer biyopsisi	Steril, histopatoloji için steril olması gerekmez	Mikroskobik inceleme, kültür (dokuyu parçalamayınız)
	Serum	Venöz yoldan	Seroloji, antijen, antikor, nükleik asit amplifikasyonu
	İdrar	Steril	Antijen (*Histoplasma*)
Deri ve Müköz Membranlar			
Candida, Cryptococcus neoformans, Trichosporon, Aspergillus, Zygomycetes, *Fusarium,* esmer küfler, endemik dimorfik mantarlar, *Sporothrix schenckii*	Biyopsi	Steril, histopatoloji için steril olması gerekmez	Mikroskobik inceleme, kültür (dokuyu parçalamayınız)
	Mukozal	Fizyolojik serum içindeki silgeç ile (eküvyon, swap)	Mikroskobik inceleme, direkt bakı, kalkoflor/KOH, kültür
	Deri kazıntısı	Steril değil	Kalkoflor/KOH
	Serum	Venöz yoldan	Seroloji, antijen, antikor, nükleik asit amplifikasyonu
	İdrar	Steril	Antijen (*Histoplasma*)
Çoklu Sistemik Tutulumun Olduğu Bölgeler			
Candida, Cryptococcus neoformans, Trichosporon, hiyalen küfler, esmer küfler, endemik dimorfik mantarlar	Tam kan	Venöz yoldan (steril)	Kültür, buyyon ya da lysis-centrifugation
	Serum	Venöz yoldan (steril)	Seroloji, antijen, antikor, nükleik asit amplifikasyonu
	İdrar	Steril	Antijen (*Histoplasma*)
	Biyopsi	Steril, histopatoloji için steril olması gerekmez	Mikroskobik inceleme, kültür (dokuyu parçalamayınız)

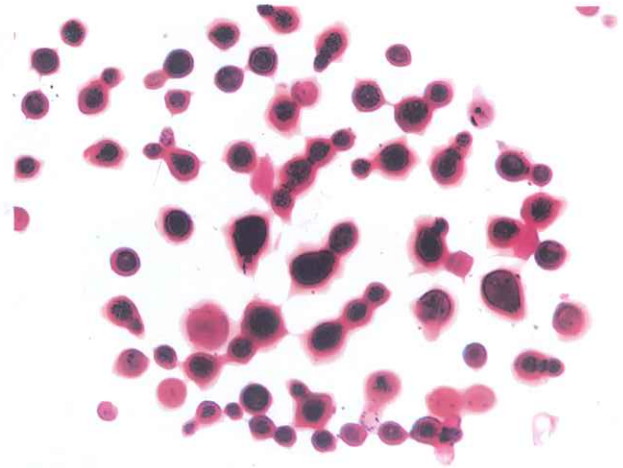
Tablo 69–2. Klinik Örneklerde Mantar Elemanlarının Direkt Mikroskobik Olarak Saptanmasında Kullanılan Bazı Yöntemler ve Boyalar

Yöntem/Boya	Kullanım	Açıklamalar
Kalkoflor beyazı boyası	*Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) de dahil tüm mantarların saptanması	Hızlıdır (1-2 dk); parlak floresansı ile mantar hücre duvarındaki kitini saptar. KOH ile kombine edilerek kullanılır. Floresan mikroskoba ve uygun filtrelere gereksinim vardır. Arka planda oluşan floresans bazı örneklerin incelenmesini güçleştirebilir.
Floresan monoklonal antikor uygulaması	Solunum örneklerinin *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) yönünden incelenmesi	*Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) kistlerinin saptanmasında duyarlı ve özgül bir yöntemdir. Kist dışı (trofik) şekilleri boyamaz.
Giemsa boyası	Kemik iliği, periferik yayma, dokuya dokundurularak hazırlanan preparatların ve solunum yolu örneklerinin incelenmesi	Hücre içi yerleşim gösteren *Histoplasma capsulatum*'u, *Pneumocystis jirovecii*'nin (*carinii*) intrakistik ve trofik formlarını saptar. *Pneumocystis*'in hücre duvarını boyamaz. *Histoplasma* ve *Pneumocystis* dışındaki organizmaları da boyar.
Gram boyama	Bakteri ve mantarların saptanması	Klinik örneklerde yaygın şekilde uygulanır. Mayaların çoğunu ve hifal elemanları boyar. Mantarların çoğu gram-pozitif boyanır, ancak *Cryptococcus neoformans* gibi bazıları noktalanma sergilerler ya da gram-negatif görünürler.
Hematoksilen eozin (H&E) boyası	Genel amaçlı histolojik boyama	Enfekte dokudaki konak reaksiyonunu gösteren en iyi boyadır. Mantarların çoğunu boyar, fakat az sayıdaki organizmanın arka zeminden ayrımı güç olabilir. Esmer mantarlardaki doğal pigmentin gösterilmesinde yararlıdır.
Gomori metenamin gümüş (GMS) boyası	Histolojik kesitlerde mantarların ve solunum yolu örneklerinde *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) kistlerinin saptanması	Tüm mantarların saptanmasında en iyi boyadır. Hif ve maya formlarını yeşil bir zemin üzerinde siyah renkte boyar. Genellikle histopatoloji laboratuvarında uygulanır.
Müsikarmin boyası	Müsin için histopatolojik boya	*Cryptococcus neoformans*'ın kapsül materyalinin gösterilmesinde yararlıdır. Aynı zamanda, *Blastomyces dermatitidis* ve *Rhinosporidium seeberi*'nin hücre duvarlarını da boyar.
Periyodik asit-Schiff (PAS) boyası	Mantarlar için histolojik boya	Dokudaki hem maya hem de hifleri boyar. PAS-pozitif artefaktlar maya hücrelerini andırabilir.

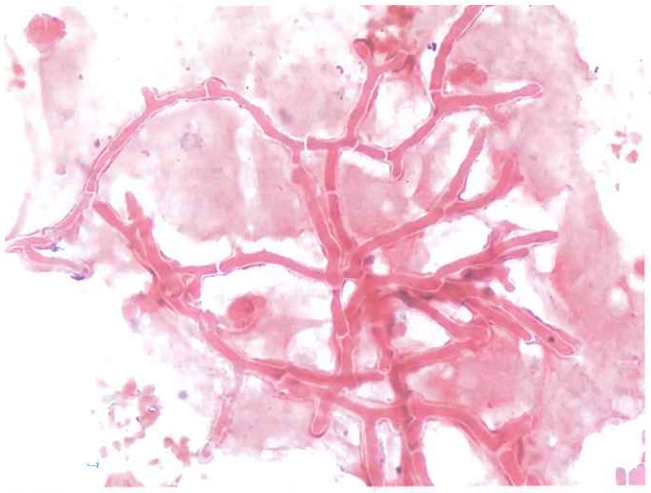
Pfaller MA, McGinis MR: The laboratory and clinical mycology. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: Clinical Mycology. New York, Churcill Livingstone, 2003'ten uyarlanmıştır.



Şekil 69–1. *Candida albicans*'ın tomurcuklanan maya hücrelerini ve yalancı hiflerini gösteren kalkoflor boyası.



Şekil 69–2. Gram ile boyanan *Cryptococcus neoformans*. Değişik büyüklükte, kapsüllü ve tomurcuklanan mayalar, kristal viyole boyasının düzensiz retansiyonuna bağlı olarak noktalı bir tarzda görülmektedir.



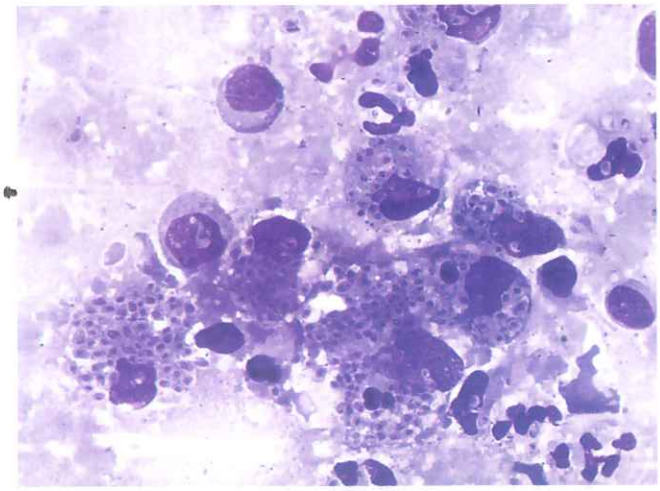
Şekil 69–3. Gram ile boyanan *Aspergillus*. Bu örnek kristal viyole boyasını tutmamıştır ve gram-negatif olarak görünmektedir.

Şekil 69–5. *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) kistlerinin gümüş boyası.

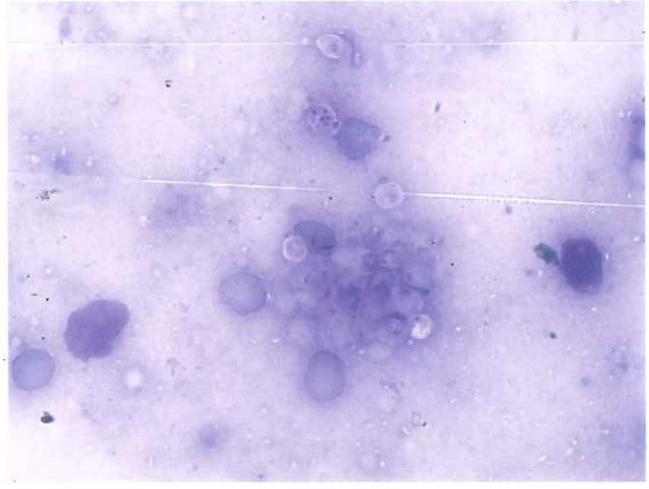
(Şekil 69-3). Mantarlar tipik olarak gram-pozitiftirler, fakat noktacıklı şekilde ya da gram-negatif olarak da görünebilirler (Şekil 69-2 ve 69-3'e bakınız). Giemsa boyama özellikle *Histoplasma capsulatum*'un hücre içi yerleşim gösteren maya formlarının periferik yaymalarda, kemik iliğinde ya da dokulara temasla hazırlanan preparatlarda saptanmasında yararlıdır (Şekil 69-4).

Solunum yolu patojeni olan *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) indüklenmiş balgamda veya bronkoskopi ile alınan örneklerde saptanabilir. Kistler Gomori'nin metenamin gümüş (GMS) boyası (Şekil 69-5) veya bir floresan monoklonal antikor ile boyanabilir. Trofik ve intrakistik formlar Giemsa boyası ile boyanır (Şekil 69-6).

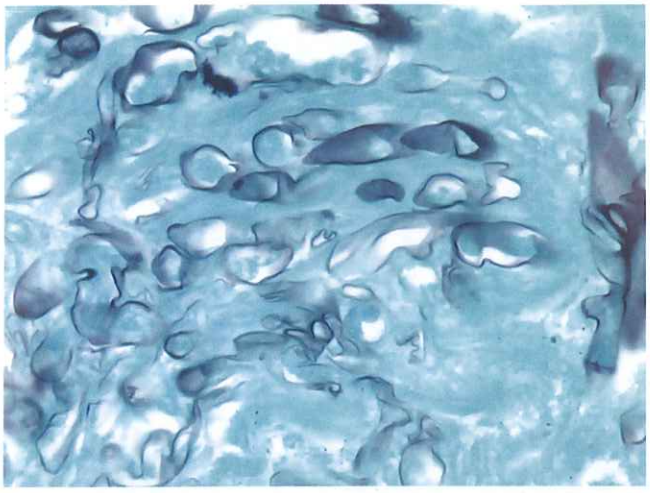
Hematoksilen eozin (H&E), GMS ve periyodik asit-Schiff (PAS) gibi boyalar sitoloji ve/veya histopatoloji laboratuvarında uygulanır ve mantarların sitolojik preparatlarda, ince-iğne aspiratlarında, dokularda, vücut sıvılarında ve eksüdalarda saptanması için kullanılır (Şekil 69-1 ve 69-2). Bu boyalar *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis/posadasii*, *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans* gibi mantarları ve Zygomycetes (Şekil 69-7), *Aspergillus* ve diğer küflerin hiflerini saptayabilir. Mantarlar H&E boyası ile görünebilir, fakat organizmaların az bir kısmı atlanabilir. Mantara daha spesifik olan boyalar GMS ve PAS boyalarıdır. Bu boyalar preparatta az sayıda bulunan organizmaların saptanmasında ve mantar morfolojisinin karakteristik özelliklerinin belirgin bir şekilde tanımlanmasında yararlıdır. Sabitlenmiş dokunun histolojik olarak incelenmesi, mantarın dokuya yayılım gösterip göstermediğinin ya da sadece yüzeysel olarak mı bulunduğunun saptanmasına olanak tanır. Bu bilgi, enfeksiyon ile kolonizasyon arasında bir ayrım yapılmasına yarar. Daha sık olarak karşılaşılan mantar patojenlerinin bazılarına ait mikroskobik morfolojik özellikler Tablo 69-3'te sunulmuştur.



Şekil 69–4. *Histoplasma capsulatum*'un hücre içi yerleşimli maya formlarını gösteren Giemsa boyası.



Şekil 69–6. *Pneumocystis jirovecii*'nin (*carinii*) intrakistik ve trofik formlarını gösteren Giemsa boyası.



Şekil 69–7. *Rhizopus*'un gümüş boyası.

Kültür

Genel olarak bir mantar enfeksiyonunun tanısındaki en duyarlı yöntemin, mantarın kültürde izolasyonu olduğu kabul edilir. Çoğu durumda kültür, aynı zamanda etiyolojik ajanların identifikasyonu için de gereklidir. Klinik örnekten mantarların en uygun şekilde eldesi, yeterli klinik örneğin alınmasına ve sonrasında da genellikle örnekte az sayıda bulunan ve yavaş üreyen organizmaların ele geçirilmesini sağlayacak kültür yöntemlerinin uygulanmasına bağlıdır. Medikal olarak önemli tüm mantarları izole etmede tek bir kültür ortamı yeterli olmaz ve biri selektif diğeri de selektif olmayan en az iki tipte besiyerinin kullanılması genel kabul görmektedir. Selektif olmayan besiyeri yavaş üreyen nazlı mantarların üremesinin yanı sıra, hızlı üreyen mayaların ve küflerin üremesine de izin verecektir. Mantarlar, bakteriler için kullanılan besiyerlerinin çoğunda ürerler; ancak, üreme yavaş olabilir ve bu nedenle beyin kalp infüzyon (BHI) agar veya SABHI (Sabouraud dekstroz ve BHI) agar gibi daha zengin bir besiyeri önerilmektedir. *Histoplasma capsulatum* ve *Blastomyces dermatitidis* gibi nazlı dimorfik mantarlar, klinik materyalden en uygun biçimde eldeleri için, %5-10 koyun kanlı BHI gibi kan içeren bir besiyerine gereksinim duyarlar. Daha hızlı üreyen mayalar ve küfler örneği kontamine edebileceklerinden, bunların üremesini engellemek için bu besiyerine sıklıkla siklohegzimit ilave edilir. Siklohegzimit endemik dimorfik patojenleri etkilememekle birlikte, enfeksiyon etkeni olabilecek fırsatçı patojenlerin (örn., *Candida*, *Aspergillus*) çoğunun üremesini engellemektedir. Bu nedenle, siklohegzimit içeren besiyerine her zaman siklohegzimitsiz bir besiyeri eşlik ettirilerek bir ikili oluşturulmalıdır. Bakterilerle kontamine olma olasılığı olan örnekler, antibiyotikler (penisilin + streptomisin sıkça kullanılmaktadır) ilave edilmiş SABHI veya BHI gibi selektif besiyerine ekilmelidir. Spesifik mantarlar özel besiyerine gereksinim duyabilirler. Örneğin, yüzeyel deri enfeksiyonları ve vasküler kateter enfeksiyonları etkeni olan *Malassezia furfur*, en uygun şekilde eldesi için, zeytinyağı ya da başka bir uzun zincirli yağ asidi kaynağı içeren bir besiyerine gereksinim duyar.

Fungeminin saptanması, derin yerleşimli mantar enfeksiyonunun tanısında önemli bir ölçüdür. Kan kültürlerinin bir mantarla kontaminasyonu olabilmekle birlikte, çoğu zaman mantarlar yönünden pozitif olan kan kültürleri anlamlı olmaktadır. Ne yazık ki, yayılım gösteren bir hastalığın varlığa rağmen, özellikle de enfeksiyona yol açan organizma bir küf ise, kan kültürleri sıklıkla negatiftir. Fungeminin saptanması konusunda, devamlı izlem yapan kan kültür cihazlarının ve bakteriler kadar mantarların da üreme gereksinimlerini göz önüne alan iyileştirilmiş besiyeri formüllerinin geliştirilmesiyle gelişme kaydedilmiştir. Buyyon temelli bu sistemlere ilave olarak, agar temelli "lysis-centrifugation" yöntemi mayaların, küflerin ve dimorfik patojenlerin oluşturduğu fungemilerin saptanmasında esnek ve duyarlı bir yöntem olmuştur (Tablo 69-1'e bakınız).

Ekim yapıldıktan sonra, klinik örneklerden mantarların eldesini sağlamak için, mantar kültürleri uygun bir sıcaklıkta ve yeterli bir zaman süresince atmosferik koşulda inkübe edilmelidir. Mantarların çoğu en uygun şekilde 25°-30° C'de ürer, ancak *Candida* türlerinin çoğu 35°-37° C'de inkübe edilen kan kültürlerinden elde edilebilir. Kültür plaklarının kurumasını önlemek için, plaklar gaza geçirimli bir bant ile kapatılmalıdır. Mantar kültürü için gönderilen örnekler genellikle 2 hafta süreyle inkübe edilirler; ancak, kan kültürlerinin çoğu 5-7 gün içerisinde pozitifleşirler. Bir mantar izolatının klinik öneminin belirlenmesi, hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak sorumlu klinisyenle yapılacak konsültasyonda ortaya konmalıdır.

Çeşitli Mantarların İdentifikasyon Özellikleri

Mikotik hastalığın spesifik etiyolojik ajanının kimliğinin saptanması, prognoz ve tedavi yönünden direkt bir dayanak oluşturabilir. Birçok mantar enfeksiyonu için tek bir tedavi yaklaşımının (örn., amfoterisin B'nin kullanılması) kullanılmasındaki yetersizlik artık belirgin bir hale gelmiştir (Bölüm 70'e bakınız). Fungal patojenlerin identifikasyonu ilave tanısal ve epidemiyolojik çıkarımlar sağlayabilir. Enfeksiyona yol açan ajanın cins ve türünün bilinmesi mantar ile ilgili kayıtlara ve literatüre girilebilmesini de sağlar. Bu şekilde, diğer kişilerin enfeksiyonun klinik seyri ve tedaviye yanıt konusundaki deneyimleri, özellikle daha az sıklıkta gözlenen fırsatçı mikozlar konusunda rehberlik edebilir.

Maya benzeri mantarların küflerden ayırt edilmesi, bir mantar izolatının identifikasyonundaki ilk basamaktır. Genel olarak kaba koloni morfolojisi iyi bir ipucu verir. Maya benzeri mantarlar hamur kıvamında ve opak koniler oluştururken, küfler yapısı, rengi ve topografisi yönünden değişiklik sergileyen büyük ve filamentöz koloniler oluştururlar. Mikroskobik inceleme ile daha ileri bir tanımlama yapılır ve birçok mantarın identifikasyonu için çoğu zaman tüm gereken de budur (Tablo 69-3'e bakınız). Cins ve tür identifikasyonu, söz konusu mantara bağlı olarak, karakteristik yapıların tanınması için daha detaylı mikroskobik çalışma

Tablo 69–3. Bazı Fırsatçı ve Patojenik Mantarların Klinik Örneklerdeki ve Kültürlerdeki Karakteristik Özellikleri

Mantar	Klinik Örneklerdeki Mikroskobik Morfolojik Özellikler	Kültürdeki Karakteristik Morfolojik Özellikler		İdentifikasyon için İlave Testler
		Makroskobik	Mikroskobik	
Candida	Oval tomurcuklanan mayaların çapı 2-6 µm. Hif ve yalancı hifler bulunabilir	Morfolojisi değişken. Koloniler genellikle hamurumsu, beyaz ile sarımsı kahverenkli ve opak. Yüzeyi düzgün veya kıvrımlı bir morfolojiye sahip olabilir.	Bazı türlerde blastokonidyumların oluşturduğu kümeler, yalancı hifler ve/veya terminal klamidosporlar	*Candida albicans*, *C. dubliniensis* ve *C. stellatoidea*'nın germ tüp oluşturması PNA-FISH Karbohidrat asimilasyonu. Mısır özlü agardaki morfoloji
Cryptococcus neoformans	Yuvarlak ve değişik büyüklükteki tomurcuklanan mayalar, 2-15 µm. Kapsül bulunabilir. Hif ya da yalancı hif yoktur.	Koloniler parlak, mukoid, kubbe biçiminde ve krem ile sarımsı kahve renkte.	Tomurcuklanma gösteren çeşitli büyüklüklerdeki yuvarlak hücreler. Kapsül var. Yalancı hif yok. Hücrelerde birden fazla dar tabanlı tomurcuklar bulunabilir.	Üreaz (+), fenoloksidaz (+) ve nitrat redüktaz (-) testleri. Polisakkarit antijen için lateks aglütinasyon veya EIA testi. Dokuda müsikarmin ve melanin boyaları
Aspergillus	Septumlu, eşit genişlikte (3-6 µm) ikiye dallanan hifler	Türe göre değişir. *A. fumigatus*: mavi-yeşilden griye değişen renklerde, *A. flavus*: sarı-yeşil, *A. niger*: siyah	Türe göre değişir. Konidyoforların genişleme gösteren vezikülleri vardır ve bunların üzeri şişeye benzer metula veya fiyalitlerle kaplıdır. Hifler hiyalendir ve septumludur.	İdentifikasyon mikroskopiye ve koloni morfolojisine dayalıdır
Zygomycetes	Geniş, ince duvarlı ve nadir septumlu hifler 6-25 µm enindedir ve nadiren dallanma gösterirler. Hifler GMS ile zayıf boyanırken H&E boyasıyla sıklıkla iyi boyanırlar	Kolonileri hızla büyür, yünümsüdür ve grimsi kahve ile grimsi siyah renktedir.	Kuşak benzeri hifleri geniştir ve nadiren septumları vardır. Sporangiyum sporangiyofordan oluşur. Bazı türlerde rizoidler bulunur.	İdentifikasyon mikroskobik morfolojik özelliklere dayalıdır
Esmer küfler (Bölüm 5'deki Tablo 5-3'e bakınız)	Pigmentli (kahve renkli, sarımsı ya da siyah) hifler 2-6 µm eninde. Dallanırlar veya dallanma göstermezler. Septum bölgesinde sıklıkla boğumlanma vardır	Kolonileri genellikle hızla büyür, yünümsüdür ve rengi gri, zeytin yeşili, siyah ya da kahve renktedir	Cins ve türlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Hifler pigmentlidir. Konidyumları tekli veya zincirler halinde olabilir, yüzeyi düzgün ya da pürtüklü ve esmerdir	İdentifikasyon mikroskopiye ve koloni morfolojisine dayalıdır

Devamı

Tablo 69–3. Bazı Fırsatçı ve Patojenik Mantarların Klinik Örneklerdeki ve Kültürlerdeki Karakteristik Özellikleri—devamı

Mantar	Klinik Örneklerdeki Mikroskobik Morfolojik Özellikler	Kültürdeki Karakteristik Morfolojik Özellikler		İdentifikasyon için İlave Testler
		Makroskobik	Mikroskobik	
Histoplasma capsulatum	Makrofajlar içerisinde yer alan küçük (2-4 µm) ve tomurcuklanma gösteren mayalar	Kolonileri yavaş büyür, beyaz ya da toprak rengindedir (25° C). Maya fazının kolonileri (37° C) düzgün yüzeyli, beyaz ve hamurumsudur	İnce ve septumlu hifleri tüberküllü makrokonidyumlar ve düzgün duvarlı mikrokonidyumlar oluşturur (25° C). Küçük, oval ve tomurcuklanma gösteren mayalar 37° C'de oluşur.	37° C'de küf fazından maya fazına dönüşümle ısının aracılık ettiği dimorfizmin gösterilmesi. Ekzoantijen ve nükleik asit prob testleri faz dönüşümü olmaksızın identifikasyon yapılmasına olanak tanır
Blastomyces dermatitidis	İri (5-15 µm), kalın duvarlı ve geniş-tabanlı tomurcuklanma yapan maya	25° C'deki kolonileri membranlı ve maya benzeri kolonilerden, beyaz ve küf benzeri kolonilere kadar değişen bir aralıkta kendini gösterir. 37° C'de üretildiğinde, maya fazının kolonileri kıvrımlı, katlı ve çıplaktır	Tek hücreli düzgün yüzeyli konidyumları bulunan hiyalen ve septumlu hifler (25° C). İri, kalın duvarlı ve tomurcuklanan maya (37° C)	Isının aracılık ettiği dimorfizmin gösterilmesi; ekzoantijen ve nükleik asit prob testleri
Coccidioides immitis/ posadasii	Yuvarlak, kalın duvarlı sferüller, 20-200 µm. Olgun sferüller küçük, 2-5 µm'lik endosporlar içerirler	Koloniler başlangıçta nemli ve çıplak görünürler, hızla tüylenirler, gri-beyaz renkte olup arka yüzleri sarımsı ya da kahve renklidir	Dikdörtgen şeklindeki artrokonidyumların içi boş destek hücrelerince ayrıldığı hiyalen hifler	Ekzoantijen ve nükleik asit prob testleri
Sporothrix schenckii	Değişik büyüklükteki maya benzeri hücreler. Bazıları uzamış veya sigara biçiminde görünebilir. Doku reaksiyonu asteroid cisimcikler oluşturur.	Koloniler başlangıçta düzgün yüzeyli, ıslak ve maya benzeridir, havasal hifler geliştikçe kadifemsi olur (25° C). 37° C'de sarımsı kahve renkli koloniler	İnce, dallanan ve septumlu hifler. Konidyumlar konidyoforun ucunda rozet şeklinde kümeler halinde oluşurlar (25° C). 37° C'de değişik büyüklükte tomurcuklanan maya hücreleri oluşur	Termal dimorfizmin gösterilmesi; ekzoantijen ve nükleik asit prob
Penicillium marneffei	Septumları olan ve hücre içi yerleşim gösteren oval maya hücreleri	Koloniler 25° C'de besiyerine yayılım gösteren kırmızı pigment oluşturur	Metulaya sahip septumlu hifler, konidyum zincirleri bulunan ve bir "boya fırçası" gibi dağılım gösteren fiyalidler (25° C). Maya hücreleri ikiye bölünerek çoğalır (37° C).	Termal dimorfizmin gösterilmesi
Pneumocystis jirovecii (carinii)	Kistler yuvarlak, sönük biçimli ya da ay şeklindedir. Trofik şekiller özel boyamalarda görülür.	(Uygulanamaz)	(Uygulanamaz)	İmmünfloresan boyama, GMS, Giemsa, toluidin mavisi boyaları (Tablo 69-2'ye bakınız)

EIA, enzyme immunoassay; PNA-FISH, peptide nucleic acid-fluorescent in situ hybridization.

yapılmasını gerektirir. Maya identifikasyonu genellikle ilave biyokimyasal ve fizyolojik testlerin yapılmasını gerektirir. Bununla birlikte, hem mayaların hem de küflerin identifikasyonu özel immünolojik ve moleküler tanımlamalarla kolaylaştırılabilir (Tablo 69-3'e bakınız).

Maya benzeri mantarların tür seviyesinde identifikasyonu, organizmanın mikroskobik morfolojisinin değerlendirilmesinin yanı sıra, sıklıkla biyokimyasal ve fizyolojik profilinin saptanmasını gerektirir. Bununla birlikte, bir küfün kesin identifikasyonu hemen hemen tamamen mikroskobik morfolojisine dayanır. Önemli özelliklerin arasında şekli, çoğalma yöntemi, konidyumların veya sporların dizilimi, hiflerin büyüklüğü ve görünümü yer alır. Mikroskobik inceleme için materyal hazırlığı yaparken, üreme yapılarının, konidyumların veya sporların yer aldığı düzenin en az oranda zarar görmesine dikkat edilmelidir. Melanin varlığının ve ısıya bağlı dimorfizmin saptanması da önemli özelliklerdir. Endemik dimorfik patojenlerin identifiye edilmesinde, immünolojik ve/veya nükleik asit probuna dayanan testler sık olarak kullanılır. Nükleik asit dizi analizi, çeşitli küflerin identifikasyonuna katkıda bulunacak şekilde uygulanmaktadır. Sık olarak izole edilen bazı filamentöz ve dimorfik patojenlerin karakteristik özellikleri Tablo 69-3'te sıralanmıştır.

Tablo 69–4. İnvaziv Mantar Enfeksiyonlarının Direkt Olarak Saptanmasında Kullanılan Antijenik, Biyokimyasal ve Moleküler Belirteçler

Organizma	Hücre Duvarı veya Kapsül Bileşenleri	Sitoplazmik Antijenler	Metabolitler	Genomik DNA Sekansları*
Candida	Mannanlar LA RIA EIA 1,3-β-glukanlar Limulus testi Kitin Spektrofotometri	Enolaz EIA İmmünoblot Antienolaz antikoru EIA HSP-90'ın 47-kD'luk yıkım ürünü Enzyme-linked dot immunobinding assay	D-Arabinitol Hızlı enzimatik GLC/FID Kütle spektroskopisi/GLC	Aktin Kitin sentaz P450 ITS Ribozomal RNA genleri
Cryptococcus neoformans	Kapsüler polisakkarit LA EIA		D-Mannitol Kütle spektroskopisi/GLC	Ribozomal RNA genleri ITS URA 5 geni
Aspergillus	Galaktomannan LA EIA RIA 1,3-β-glukanlar Limulus testi Kitin Spektrofotometri		D-Mannitol GLC/FID Kütle spektroskopisi/GLC	P450 Ribozomal RNA genleri ITS Alkalen proteaz Mitokondriyal
Blastomyces dermatitidis	Hücre duvarı 120-kD'luk hücre duvarı adezyon proteini için RIA			Ribozomal RNA genleri ITS
Histoplasma capsulatum	Hücre duvarı Polisakkarit antijeni için RIA ve EIA			Ribozomal RNA genleri ITS
Penicillium marneffei	Hücre duvarı mannoproteini EIA			ITS
Coccidioides immitis				Ribozomal RNA genleri

EIA, enzyme immunoassay; GLC, gaz-likit kromatografisi; FID, flame ionization detector; RIA, radioimmunassay; LA, lateks aglütinasyon; P450, C-14 lanosterol demetilaz geni; ITS, internal transcribed spacer region.

**Tüm sekanslar polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanmıştır.*

Mujeeb I, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Pfaller MA: Fungi and fungal infection. In McClatchey KD (ed): Clinical Laboratory Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002'den uyarlanmıştır.

Derin Yerleşimli Mantar Enfeksiyonlarının Direkt Olarak Saptanması İçin İmmünolojik, Moleküler ve Biyokimyasal Belirteçler

Ciddi mantar enfeksiyonları için hızlı, duyarlı ve spesifik tanı testleri, spesifik tedavi yaklaşımlarının daha zamanında ve hedefe uygun şekilde uygulanmasına olanak sağlayacaktır. Bu bağlamda, antikor ve antijenleri, metabolitleri ve mantara spesifik nükleik asitleri saptayan testlerin büyük çekiciliği vardır. Son yıllarda bu alanların bazılarında dikkati çeker ilerlemeler yapılmıştır, ancak bazı istisnalar dışında, bu tür testler referans laboratuvarlarına ya da araştırma konularına sınırlı kalmıştır.

Serumda antikor (Ab) ve/veya antijen (Ag) titrelerinin saptanması mantar enfeksiyonlarının tanısında yararlı olabilir. Seri olarak uygulandıklarında, Ab/Ag titreleri hastalığın seyri ve hastanın tedaviye yanıtının izlenmesi açısından da katkıda bulunurlar. Ancak, histoplazmoz ve koksidiyoidomikoz için uygulanan antikor testleri hariç, antikor testlerinin çoğu derin yerleşimli mantar enfeksiyonlarının tanısı için yeterli duyarlılık ve özgüllükten yoksundur.

Serumda ve diğer vücut sıvılarında mantar hücre duvarı, sitoplazmik antijenler ve metabolitlerin saptanması, derin yerleşimli mantar enfeksiyonunun serolojik tanısı için en direkt yolu temsil eder (Tablo 69-4'e bakınız). Bu yaklaşımın en iyi örnekleri, *Cryptococcus neoformans* ve *Histoplasma capsulatum*'un polisakkarit antijenlerinin saptanması için kullanılan ve ticari olarak bulunabilen testlerdir. Bu testlerin, kriptokoksik menenjit ve yayılım gösteren histoplazmozun hızlı tanısında çok değerli oldukları kanıtlanmıştır. *Aspergillus* galaktomannanı ve *Candida* mannanının saptanması için günümüzde testler bulunmaktadır, ancak bu testlerin klinik değeri henüz belirgin değildir.

Diğer bir mantar spesifik hücre duvarı içeriği 1,3-β-glukandır. Bu materyal *Candida* ve *Aspergillus* ile enfekte olmuş hastaların serumlarında, limulus lizat testinde sergilediği etkileşim yoluyla saptanabilir. Mantarların varlığını gösteren, fakat enfeksiyona yol açan organizmayı tanımlamayan β-glukan testi ile ilgili çalışmalar, oldukça seçkin belirli hasta gruplarında ümit vericidir.

Mantar metabolitlerinin saptanması hem kandidoz hem de aspergillozda hızlı tanı potansiyeline sahiptir (Tablo 69-4'e bakınız). Serumda D-arabinitol saptanması hematojen yayılım gösteren kandidozun bir göstergesiyken, bronkoalveolar yıkama sıvısında yüksek seviyelerde D-mannitol saptanması pulmoner aspergilloz tanısında yararlı olabilir. Ticari bir testinin bulunmamasına ve yönteme bağlı olarak duyarlılık ve özgüllükte ortaya çıkan değişikliklerle ilgili problemler yaşanmasına bağlı olarak, metabolit saptanmasının tanı amaçlı kullanımı belirsizliğini korumaktadır.

Klinik örnekte mantara spesifik nükleik asitlerin direkt olarak saptanması amacıyla polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) uygulanması, mantar enfeksiyonlarının hızlı tanısı için büyük ümit vermektedir. Çeşitli hedef diziler araştırılmış ve nispeten daha sık gözlenen fırsatçı ve sistemik mantar patojenlerinin çoğu için, bunların tanı koyucu potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 69-4'e bakınız). "Real-time PCR" ve "gene chip" teknolojisi gibi son gelişmeler, bu teknolojinin yaygın bir şekilde kullanılmasını kolaylaştıracaktır. Ancak bu teknoloji henüz mikoloji laboratuvarlarının çoğunda bulunmamaktadır.

Klinik örnekte mantarların saptanmasına ilave olarak, immünolojik ve moleküler yöntemlerin mantarların kültürde identifikasyonu için de yararlı oldukları kanıtlanmıştır. Nükleik asit probları endemik dimorfik patojenlerin identifiye edilmesinde yararlıdır. Ribozomal DNA dizi analizi, hem fırsatçı mayalar içerisinde sık ve nadir görülenlere hem de küflere uygulanmaktadır. Ekzoantijen immündiffüzyon testleri, endemik mikoz etkenlerinin identifikasyonunda termal dimorfizmin gösterilmesi gereksinimini ortadan kaldırarak *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Coccidioides immitis/posadasii*'nin identifikasyonu için yaygın bir şekilde uygulanmaktadır (Tablo 69-3'e bakınız).

Sorular

1. Söz konusu bir enfeksiyona hangi mantarın neden olduğunu bilmek neden önemlidir?
2. Mayaları identifiye etmek için kullanılan laboratuvar yöntemi küfler için olandan farklıdır. Nasıl ve neden?
3. Endemik dimorfik patojenleri identifiye etmede kullanılan farklı yolları tartışınız.
4. Mantar enfeksiyonunun tanısı için klinik materyali direkt mikroskobik olarak incelemenin avantajları nelerdir?

Kaynakça

Alexander BD, Pfaller MA: Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. Clin Infect Dis 43(Suppl 1):S15-S27, 2006.

Mujeeb I, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Pfaller MA: Fungi and fungal infections. In McClatchey KD (ed): Clinical Laboratory Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Pfaller MA, McGinnis MR: The laboratory and clinical mycology. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Shea YR: Algorithms for detection and identification of fungi. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Yeo SF, Wong B: Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 15:465-484, 2002.

70

Antifungal İlaçlar

Çeviren: Dilek Yeşim Metin

Antifungal tedavi son yıllarda büyük bir değişim göstermektedir. Mantar hastalıklarının tedavisinde bir zamanlar yalnızca amfoterisin B ve 5-florositozin (flusitozin, 5-FC) kullanılmaktaydı ve bunların kullanımı zor ve toksik etkileri de fazlaydı. Günümüzde ise, çok üstün olmasalar da, daha az toksik olmaları nedeniyle kıyaslanabilir bir etkinlik sergileyen birkaç yeni sistemik etkili ilaçla birlikte eski ilaçların yeni formülasyonlarının bulunması, mantar hastalıklarının tedavisinde ilerleme sağlamıştır.

Bu bölümde, hem sistemik hem de topikal antifungal ilaçlar gözden geçirilecektir. (Tablo 70-1). Bu ilaçların spektrumu, etkinliği, etki mekanizması ve terapötik ajan olarak klinik endikasyonları tartışılacaktır. Ayrıca, farklı sınıflara ait antifungal ilaçlara direnç mekanizmaları ile birlikte, mevcut antifungallere karşı mantarların duyarlılığını ve direncini saptamak için kullanılan in vitro duyarlılık yöntemleri de tartışılacaktır.

Bu tartışma için uygun terminoloji, sırasıyla Kutu 70-1 ve Şekil 70-1'de özetlenmiştir.

Sistemik Etkili Antifungal İlaçlar

Amfoterisin B ve lipit formülasyonları, yaşamı tehdit eden ciddi mikozların tedavisinde kullanılan poliyen makrolid grubu antifungallerdir (Tablo 70-1'e bakınız). Diğer bir poliyen olan nistatin topikal bir ilaçtır. Sistemik kullanım için nistatinin lipit formülasyonu geliştirilmiştir, ancak henüz araştırma aşamasındadır.

Poliyenlerin temel yapısında büyük bir lakton halkası bulunmaktadır. Bu lakton halkası, üç ile yedi arasında çift bağ içeren sert bir lipofilik zincir ile, birkaç hidroksil grubunu taşıyan esnek bir hidrofilik kısımdan meydana gelir (Şekil 70-2). Amfoterisin B yedi adet konjüge olmuş çift bağ içerir ve ısı, ışık ve pH uç değerlerinde bozunabilir. Suda çözünürlüğü zayıftır ve oral ya da kas içine uygulandığında emilim göstermez. Amfoterisin B'nin intravenöz uygulanan konvansiyonel formülasyonu amfoterisin B deoksikolattır. Amfoterisin B'nin lipit formülasyonları konvansiyonel amfoterisin B'nin nefrotoksik yapısını engellemek amacı ile geliştirilmiş ve birçok durumda deoksikolat formunun yerine geçmiştir.

Amfoterisin B (ve lipit formülasyonları) antifungal etkisini en az iki farklı mekanizmayla gösterir. Esas mekanizma, amfoterisin B'nin mantarların en önemli membran sterolü olan ergosterole bağlanmasıdır. Bu bağlanma iyon kanallarının oluşumuna neden olur ve bu şekilde mantar hücre membranının ozmotik bütünlüğü hasara uğrar; bu da hücre içi içeriğin sızmasına ve hücrenin ölümüne yol açar (Şekil 70-3). Amfoterisin B memeli hücresinin temel membran sterolü olan kolesterole de bağlanır, ancak bu bağlanmanın gücü ergosterole olandan çok daha zayıftır. İnsanlara amfoterisin B verildiğinde gözlenen toksisitenin çoğundan amfoterisin B'nin kolesterole bağlanması sorumludur. Amfoterisin B'nin ilave bir etki mekanizması da, amfoterisin B'nin kendi oksidasyonuyla tetiklenen oksidatif reaksiyonlar zincirinin oluşumuna bağlı olarak ortaya çıkan direkt membran hasarıdır. Bu mekanizma, toksik serbest radikaller ortaya çıkararak, amfoterisin B'nin gösterdiği hızlı fungisidal aktiviteye büyük bir katkı sağlayabilir.

Amfoterisin B'nin etki spektrumu geniştir ve *Candida* kökenlerinin çoğu, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, zigomiçetler ve endemik dimorfik patojenler (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* ve *Penicillium marneffei*) buna dahildir (Tablo 70-2). *Aspergillus terreus*, *Fusarium* türleri, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, *Trichosporon* türleri ve bazı esmer mantarlar Amfoterisin B'ye dirençli olabilirler. Benzer şekilde bazı *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae* ve *Candida rugosa* kökenleri arasında amfoterisin B'ye duyarlılığın azaldığı dikkati çekmektedir. Amfoterisin B direnci membran sterollerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir ve bu da genellikle ergosterolde bir azalma şeklindedir.

Amfoterisin B karaciğer, dalak, böbrek, kemik iliği ve akciğer de dahil olmak üzere çeşitli doku ve organlara geniş çapta dağılım gösterir. Beyin omurilik sıvısında amfoterisin B önemsiz konsantrasyonlarda bulunabilmesine rağmen, santral sinir

Tablo 70-1. Kullanımda ve Geliştirilme Aşamasında Olan Sistemik ve Topikal Antifungal İlaçlar

Antifungal ilaçlar	Uygulama yolu*	Etki Mekanizması	Yorumlar
Alilaminler			
Naftifin Terbinafin	Topikal Oral, topikal	Skualen epoksidaz inhibisyonu	Terbinafin çok geniş spektruma sahiptir ve diğer antifungallerle sinerjistik etkilidir
Antimetabolit			
Flusitozin	Oral	DNA ve RNA sentezinin inhibisyonu	Amfoterisin B ve flukonazolle kombinasyon şeklinde kullanılır; toksisite ve sekonder direnç sorunu vardır
İmidazoller			
Ketokonazol, bifonazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol, oksikonazol, sulkonazol, terkonazol, tiokonazol	Oral, topikal	Sitokrom P-450-bağımlı enzimlerden lanosterol 14α-demetilazı inhibe eder	Ketokonazolün orta seviyede geniş etki spektrumu ve toksisite problemleri vardır
Triazoller			
Flukonazol	Oral, IV	İmidazollerle aynı, ancak hedefe daha spesifik bağlanır	Spektrumu sınırlı (mayalar); santral sinir sistemine penetrasyonu iyi; in vivo etkinliği iyi; *Candida krusei*'de primer, *Candida glabrata*'da sekonder direnç görülür
İtrakonazol	Oral, IV	İmidazollerle aynı, ancak hedef enzime daha spesifik bağlanır	Geniş etki spektrumu; emilimi düzensiz; toksisite ve ilaç etkileşimleri sorunu var
Vorikonazol	Oral, IV	İmidazollerle aynı, ancak hedef enzime daha spesifik bağlanır	Maya ve küflere geniş spektrum; *C. krusei*'ye karşı etkin, ilaç etkileşimleri çok sayıda
Posakonazol	Oral	İmidazollerle aynı, ancak hedef enzime daha spesifik bağlanır	Zygomycetes'ler de dahil olmak üzere geniş spektrum
Ravukonazol	Oral, IV	İmidazollerle aynı ancak hedef enzime daha spesifik bağlanır	Araştırma aşamasında; maya ve küfleri kapsayan geniş spektrum
Albakonazol, isavukonazol		Diğer azollerle aynı	Araştırma aşamasında
Ekinokandinler			
Kaspofungin, anidulafungin, mikafungin	IV	Mantar hücre duvarındaki glukan sentezinin inhibisyonu	Kaspofungin invazif kandidoz ve aspergilloz tedavisi için onay almıştır; anidulafungin, invazif kandidoz tedavisi için onay almıştır; mikafungin invazif kandidoz tedavisi için onay almıştır; *Candida*'ya karşı fungisidal aktivite
Aminokandin		Diğer ekinokandinlerle aynı	Araştırma aşamasında
Poliyenler			
Amfoterisin B	IV, topikal	Ergosterole bağlanır, direkt oksidatif membran hasarı oluşturur	Kendine yer edinmiş ilaç; geniş spektrum; toksik
Lipit formülasyonları (amfoterisin B lipit kompleks veya kolloidal dispersiyon, lipozomal amfoterisin B)	IV	Amfotesin B ile aynı	Geniş spektrum; daha az toksik, pahalı
Nistatin	Oral süspansiyon, topikal	Amfotesin B ile aynı	Lipozomal formülasyonu (IV) araştırma aşamasında

Devamı

Tablo 70-1. Kullanımda ve Geliştirilme Aşamasında Olan Sistemik ve Topikal Antifungal İlaçlar—devamı

Antifungal ilaçlar	Uygulama yolu*	Etki Mekanizması	Yorumlar
Kitin sentez inhibitörü			
Nikkomisin Z	IV	Mantar hücre duvarındaki kitin sentezinin inhibisyonu	Araştırması devam eden ilaç; diğer antifungallerle kombinasyonda yararlı olabilir
Sordarin ve azasordarin türevleri		Elongasyon faktör 3'ün inhibisyonu	Araştırılmakta olan ajan; *Pneumocystis jirovecii (carinii)*'yi de içeren geniş etki spektrumu
Diğerleri			
Amorolfin	Topikal	Çeşitli, değişken	
Butenafin HC	Topikal		
Siklopiroks olamin	Topikal		
Grizeofulvin	Oral		
Haloprogin	Topikal		
Tolnaftat	Topikal		
Undesilenat	Topikal		

**IV, intravenöz*

sisteminin mantar enfeksiyonlarını tedavi etmede genelde etkili olmaktadır. Amfoterisin B'nin mantarların çoğuna karşı fungisidal etkili olduğu düşünülmektedir.

Amfoterisin B'nin primer klinik endikasyonları, invazif kandidoz, kriptokokkoz, aspergilloz, zigomikoz, blastomikoz, koksidiyoidomikoz, histoplazmoz, parakoksidiyoidomikoz, penisilloz marneffei ve sporotrikozdur. Amfoterisin B'nin lipit formülasyonları, gelişmiş bir etkinlik-toksisite profili sunar ve primer olarak konvansiyonel amfoterisin B'nin başarısız olduğu veya böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu

Kutu 70-1. Terminoloji

Antifungal spektrum:

Bir antifungal ilacın mantarlara karşı gösterdiği etkinliğin aralığı. **Geniş spektrumlu** bir ilaç hem maya benzeri mantarları hem de küfleri kapsayan geniş bir aralıktaki mantarları inhibe ederken, **dar spektrumlu** bir ilaç yalnızca sınırlı sayıda mantara etkilidir.

Fungistatik aktivite:

Bir organizmanın üremesini inhibe eden antifungal etkinliğin düzeyi. Bu etkinlik in vitro olarak, organizmanın standart bir konsantrasyonunun antifungalin seri dilüsyonlarına karşı test edilmesiyle saptanır. Organizmanın üremesini inhibe eden en düşük ilaç konsantrasyonu **minumum inhibitör konsantrasyon (MİK)** olarak ifade edilir.

Fungisidal aktivite:

Bir antifungal ilacın bir organizmayı in vitro veya in vivo öldürme yeteneği. Test edilen organizmaya ait popülasyonun %99.9'unu öldüren en düşük ilaç konsantrasyonu **minimum fungisidal konsantrasyon (MFK)** olarak adlandırılır.

Antifungal kombinasyonlar:

Antifungal ilaç kombinasyonları, (1) inatçı bir mantar enfeksiyonunun tedavisinde etkinliği artırmak, (2) ampirik antifungal tedavinin spektrumunu genişletmek, (3) dirençli organizmaların ortaya çıkmasını önlemek ve (4) sinerjistik bir öldürücü etki sağlamak için kullanılabilir.

Antifungal sinerjizm:

Her bir ilacın tek başına gösterdiği etkinliğe kıyasla, birlikte kullanıldığında antifungal etkinliği arttıran antifungal ilaç kombinasyonlarıdır.

Antifungal antagonizm:

İlaçlardan birinin etkisinin diğer ilacın etkinliğini engellediği antifungal ilaç kombinasyonudur.

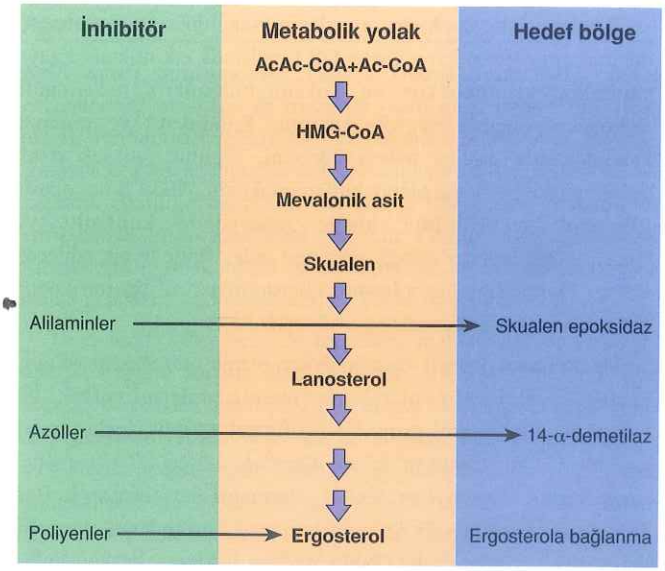
Dışarı atım pompaları:

Antifungal ilaçları mantar hücrelerinin dışına aktif olarak pompalamaya yarayan ilaç taşıyıcı ailelerdir, böylece hedefine bağlanmayı bekleyen hücre içindeki ilaç miktarı azalır.

Tablo 70-2. Sistemik Etkili Antifungal İlaçların Spektrumu ve Rölatif Etkinliği

Organizma	AMB	FC	KTZ	ITZ	FCZ	VCZ	ECH
Candida türleri							
C. albicans	++++	++++	+++	++++	++++	++++	++++
C. glabrata	+++	++++	++	++	++	+++	++++
C. parapsilosis	++++	++++	+++	++++	++++	++++	+++
C. tropicalis	+++	++++	+++	+++	++++	++++	++++
C. krusei	++	+	+	++	0	++++	++++
Cryptococcus neoformans	++++	+++	+	++	+++	++++	0
Aspergillus türleri	++++	0	+	++++	0	++++	+++
Fusarium türleri	+++	0	0	+	0	+++	0
Zygomycetes	++++	0	0	0	0	0	+
Endemik Dimorfik							
Blastomyces dermatitidis	++++	0	++	++++	+	++++	++
Coccidioides immitis	++++	0	++	++++	++++	++++	++
Histoplasma capsulatum	++++	0	++	++++	++	++++	++
Penicillium marneffei	++++	0	++	++++	++	++++	
Sporothrix schenckii	++++	0	++	++++	++		
Esmer küfler	++++	+	++	++++	+	++++	0

AMB, amfoterisin B; FC, flusitozin; KTZ, ketokonazol; ITZ, itrakonazol; FCZ, flukonazol; VCZ, vorikonazol; ECH, ekiokandinler (anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin).
0, etkili değil veya önerilmez; +, nadiren etkili; ++, orta düzeyde etkili, direnç bildirilmiş; +++, güvenli düzeyde etkili, bazen dirençli; ++++, çok etkili, direnç nadir ya da tanımlanmamış.



Şekil 70–4. Ergosterol sentezindeki metabolik yolakta alilamin, azol ve poliyen antifungaller tarafından inhibe edilen bölgeler görülmektedir.

İtrakonazole dirençli *Aspergillus fumigatus* kökenleri bildirilmiş olmakla birlikte nadirdir. Zigomiçetler, *Fusarium* ve *Scedosporium prolificans* itrakonazole dirençlidir.

Ketokonazol gibi itrakonazolün de oral emilimi düzensizdir ve gastrik pH'nın asidik olması gereklidir. Oral solüsyonları aç karnına verildiğinde emilimi artmaktadır. İtrakonazol yüksek oranda proteine bağlanır ve maya benzeri mantarlara karşı fungistatik, *Aspergillus* türlerine karşı fungisidal etkinlik gösterir.

İtrakonazolün kütanöz ve mukozal kandidoz tedavisinde yararlı bulunmasına rağmen, hematojen kandidoz tedavisindeki etkinliği tam olarak değerlendirilmemiştir. İtrakonazol dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılır ve lenfokütanöz sporotrikoz ile histoplazmoz, blastomikoz ve parakoksidiyoidomikozun menenjit dışında ve yaşamı tehdit etmeyen klinik şekillerinde tercih edilecek tedavi şeklidir. Koksidiyoidomikozun menenjit dışındaki klinik şekillerinde, kriptokok menenjitinin idame tedavisinde ve feohifomikozların bazı formlarında yararlı olabilir (Tablo 70-2'ye bakınız).

İtrakonazolün invazif aspergilloz tedavisi için ikinci seçenek bir ajan olduğu düşünülmektedir; ancak *Fusarium* türleri, Zygomycetes'ler veya *Scedosporium prolificans*'a bağlı enfeksiyonların tedavisinde yararlı değildir.

Flukonazolün aksine, ilaç etkileşimleri itrakonazolle sık görülür. Ciddi hepatotoksisite nadirdir ve gastrointestinal geçimsizlik, hipokalemi, ödem, döküntü ve yüksek transaminaz düzeyleri gibi yan etkiler sık gözlenmez.

Vorikonazol geniş spektrumlu yeni bir triazoldür ve *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, esmer mantarlar ve endemik dimorfik patojenlere karşı etkinlik sergilemektedir (Tablo 70-2'ye bakınız). Vorikonazol, *Candida* türleri arasında, *Candida krusei*'ye ve flukonazole düşük duyarlılık sergileyen *Candida albicans* ve *Candida glabrata* kökenlerinin hepsine değil ama, bazılarına karşı etkilidir. Vorikonazol Zygomycetes'lere karşı hiç etkili olmamasına karşın, *Aspergillus terreus* ve *Pseudallescheria boydii* gibi amfoterisin B'ye dirençli mantarlara karşı etkilidir.

Vorikonazolün hem oral hem de intravenöz formülasyonları vardır. Diğer dokulara olduğu gibi, santral sinir sistemine geçişi de mükemmeldir. Vorikonazol maya benzeri mantarlara karşı fungistatik, *Aspergillus* türlerine karşı fungisidal etkinlik gösterir.

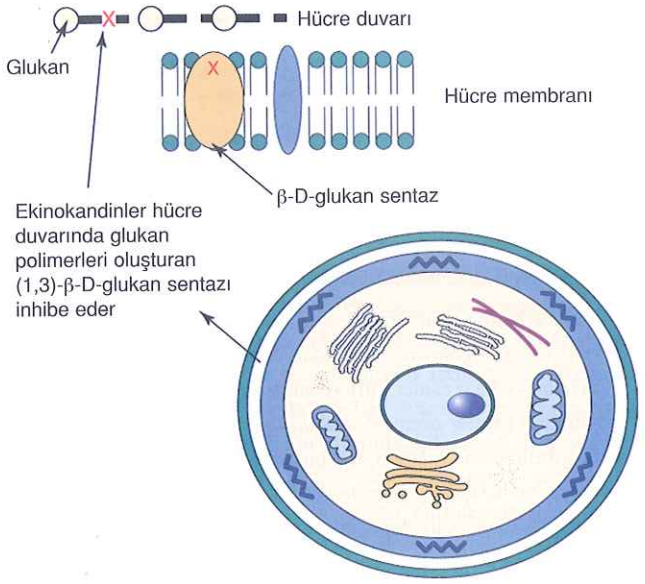
Vorikonazolün invazif aspergilloz tedavisi için primer endikasyonu vardır. Vorikonazol aynı zamanda, diğer antifungal ilaçlara tolerans gösteremeyen, ya da diğer ilaçlara karşı direnç gösteren *Pseudallescheria boydii* ve *Fusarium* türlerine bağlı enfeksiyonları olan hastaların tedavisi için de onay almıştır. Vorikonazolün kandidozun çeşitli formlarının tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır. *Aspergillus* türleri ve *Pseudallescheria boydii*'nin neden olduğu beyin apseleri de dahil olmak üzere, son yıllarda gittikçe önemi artan ya da inatçı davranan patojenlere bağlı çeşitli enfeksiyonların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Hastaların yaklaşık üçte birinde geçici görme bozuklukları oluşmasına rağmen, vorikonazol genelde iyi tolere edilir. Karaciğer enzim bozuklukları, deri reaksiyonları, varsanım ve konfüzyon diğer yan etkileridir. Karaciğer P-450 enzim sistemiyle metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşimleri sıktır.

Ekinokandinler

Ekinokandinler yeni, oldukça seçici, mantar hücre duvarının (Şekil 70-5; Tablo 70-1 ve Şekil 70-1'e bakınız) önemli bir bileşeni olan 1,3-β-glukan sentezini inhibe eden semisentetik lipopeptidler sınıfından bileşiklerdir (Şekil 70-2'ye bakınız). Memeli hücreleri 1,3-β-glukan içermediğinden, bu sınıf ilaçlar mantar hücresinin ozmotik bütünlüğünün devamında glukanların önemli bir rol oynadığı mantarlara seçici toksik etki gösterirler. Glukanlar aynı zamanda hücre bölünmesi ve hücre gelişiminde de önemlidir. Glukan sentezini sağlayan enzim kompleksinin inhibisyonu, *Candida* türlerinde fungisidal, *Aspergillus* türlerinde

Ekinokandinler



Şekil 70–5. Ekinokandinlerin etki mekanizması.

ise fungistatik etki ile sonuçlanır. Günümüzde, çeşitli mikozların tedavisi ya da önlenmesinde kullanılmak üzere onay alan üç ekinokandin (anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin) bulunmaktadır (Tablo 70-1'e bakınız).

Ekinokandinlerin etki spektrumu, hücre duvarı glukan bileşeninde 1,3-β-glukanın baskın olduğu mantarlara sınırlıdır. Bu anlamda *Candida* ve *Aspergillus* türlerine etkilidirler. Esmer mantarlara ve endemik dimorfik patojenlere etkinlikleri değişkendir (Tablo 70-2'ye bakınız). *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Fusarium* türleri ve diğer hiyalen küfler ve Zygomycetes sınıfındaki mantarlara etkili değildirler. Flukonazole dirençli *Candida* türlerine karşı ekinokandinlerin etkinliği mükemmeldir. Bu sınıf ilaçlara karşı primer direncin, *Candida* ve *Aspergillus*'un klinik izolatları arasında nadir olduğu görülmektedir.

Ekinokandinler intravenöz olarak uygulanmalıdır. Proteine bağlanma oranı (>%95) yüksektir. Beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonları düşük olmakla birlikte, tüm ana organlara yayılırlar. Ekinokandinlerin tümü çok iyi tolere edilir ve diğer ilaçlarla etkileşimleri çok azdır.

Ekinokandinlerin üçü de *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı benzer spektrum ve etkinliğe sahiptir. Kaspofungin, kandidemi de dahil olmak üzere invazif kandidoz tedavisi ve onaylanmış diğer antifungal tedavilere inatçı ya da bunlara tolerans gösteremeyen invazif aspergillozlu hastaların tedavisi için onay almıştır. Anidulafungine özofagus kandidozu ve kandidemi tedavisi, mikafungine ise özofagus kandidozu ve kandidemi tedavisi ile invazif kandidozun önlenmesi için onay verilmiştir.

Antimetabolitler

Flusitozin (5-florositozin, 5-FC), bir antimetabolit olarak işlev gören mevcut tek antifungaldir. Mantar hücresindeki DNA, RNA ve proteinlerin sentezini engelleyerek antifungal etki gösteren florlanmış bir primidin analoğudur (Şekil 70-1'e bakınız). Flusitozin sitozin permeaz aracılığı ile mantar hücresine girer ve sitoplazmada deaminasyonla 5-florourasile (5-FU) döner. Oluşan 5-FU 5-floroüridilik aside dönüştürülür ve sonrasında da RNA sentezi sırasında urasille yarışa girer. Sonuçta RNA'nın yanlış kodlanmasına, DNA ve protein sentezinin inhibisyonuna neden olur.

Flusitozinin antifungal spektrumu, *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Rhodotorula* türleri, *Saccharomyces cerevisiae* ve bazı esmer küflere sınırlıdır (Tablo 70-2'ye bakınız). Flusitozine primer direnç *Candida* türlerine ait izolatlar arasında nadir görülmesine rağmen, tek başına flusitozin tedavisi sırasında *Candida* ve *Cryptococcus neoformans* izolatları arasında direnç gelişebilir. Flusitozin *Aspergillus* türlerine, Zygomycetes'lere ve diğer hiyalen küflere karşı etkili değildir.

Flusitozin suda çözünür ve oral yoldan uygulandığında biyoyararlanımı mükemmeldir. Serum, beyin omurilik sıvısı ve diğer vücut sıvılarında flusitozin yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Flusitozin serum konsantrasyonu 100 µg/ml'yi aştığında önemli toksisiteler gözlenir ve bunlar arasında kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite ve gastrointestinal tahammülsüzlük yer alır. Flusitozin serum konsantrasyonlarının izlenmesi, toksisiteden kaçınmada önemlidir.

Sekonder direnç gelişme eğilimi yüzünden flusitozin tedavide tek başına kullanılmaz. Amfoterisin B ya da flukonazolle flusitozin kombinasyonunun, hem kriptokokkoz hem de kandidoz tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Alilaminler

Alilamin sınıfı antifungal ilaçlar, sistemik etkili olan terbinafin ve topikal etkili olan naftifinden oluşur (Tablo 70-1'e bakınız). Bu ilaçlar skualen epoksidaz enzimini inhibe ederler ve sonuçta mantar hücre membranında ergosterolde azalmaya ve skualende artışa neden olurlar (Şekil 70-1 ve Şekil 70-4'e bakınız).

Terbinafin geniş etki spektrumu olan lipofilik bir antifungal ilaçtır. Dermatofitler, *Candida* türleri, *Malassezia furfur*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Sporothrix schenckii* ve *Penicillium marneffei*'ye etkilidir (Tablo 70-2'ye bakınız). Oral ve topikal formülasyonları vardır. Yağlı dokular, deri, saç ve tırnaklarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır.

Terbinafin, onikomikoz dahil, dermatomikozların neredeyse tüm klinik şekillerine etkilidir ve yan etkileri azdır. Sporotrikoz, aspergilloz ve kromoblastomikoz tedavisinde klinik etkinlik göstermiş ve flukonazolle birlikte kullanıldığında, flukonazole dirençli *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonların tedavisinde umut verici bulunmuştur.

Grizeofulvin

Grizeofulvin dermatofitlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde oral olarak kullanılan bir ilaçtır. Mantar hücresindeki mikrotubüllerle etkileşip mitoz inhibisyonuna yol açarak mantarın gelişimini inhibe ettiği düşünülmektedir (Tablo 70-1 ve Şekil 70-1'e bakınız).

Grizeofulvin dermatofitozların tedavisinde ikinci seçenek bir ajan olarak değerlendirilir. İtrakonazol ve terbinafin gibi daha yeni ilaçlar, daha hızlı etki gösterirler ve daha çok etkilidirler. Grizeofulvinin bazı hafif yan etkileri vardır ve bunların arasında bulantı, ishal, baş ağrısı, hepatotoksisite, döküntü ve nörolojik yan etkiler bulunur.

Topikal Antifungal İlaçlar

Yüzeysel deri mikozlarının ve mukozaların mantar enfeksiyonlarının tedavisi için, çok çeşitli topikal antifungal ilaç bulunmaktadır (Tablo 70-1'e bakınız). Antifungal ilaç sınıflarının çoğu için topikal preparatlar vardır. Bunlar arasında poliyenler (amfoterisin B, nistatin, pimarisin), alilaminler (naftifin ve terbinafin), çok sayıda imidazol ve diğer çeşitli ilaçlar bulunur (Tablo 70-1'e bakınız). Kütanöz enfeksiyonların ve onikomikozun tedavisi için, kremler, losyonlar, merhemler, pudralar ve spreyler bulunmaktadır. Mukoza enfeksiyonları ise en iyi şekilde süspansiyonlar, tabletler, kapsül ve fitillerle tedavi edilmektedir.

Deri veya mukozaların mantar enfeksiyonlarının tedavisinde topikal veya sistemik tedavinin kullanılıp kullanılmaması, genellikle konağın durumuna, enfeksiyonun tipine ve yaygınlığına bağlıdır. Dermatofitlere bağlı kütanöz enfeksiyonların çoğu ile oral ya da vajinal kandidoz topikal tedaviye yanıt verirken, onikomikoz veya tinea kapitis (saçlı derinin dermatofit enfeksiyonu) gibi doğası gereği inatçı davranan enfeksiyonlar genellikle uzun süreli sistemik tedavi gerektirir.

Araştırma Aşamasındaki Antifungal İlaçlar

Günümüzde, klinik değerlendirmelerin değişik evrelerinde yer alan birkaç antifungal ilaç bulunmaktadır. Bu "araştırma" aşamasındaki ilaçlar içerisinde, etki mekanizması bilinen birtakım ilaçların yanı sıra, nistatinin lipozomal formülasyonu, yeni triazol ilaçlar (albakonazol, isavukonazol ve ravukonazol), ekinokandinler (aminokandin), kitin sentez inhibitörü (nikkomisin Z) ve sordarin/azasordarin türevleri gibi yeni sınıf bazı antifungal ilaçlar yer alır (Tablo 70-1'e bakınız). Lipozomal nistatin, yeni triazoller ve ekinokandinlerin etki mekanizmaları ve spektrumları, esas itibariyle günümüzdeki her bir sınıfın mevcut üyelerininkiyle aynıdır (Tablo 70-1 ve Tablo 70-2'ye bakınız). Her bir sınıfta yer alan yeni ilaçlar, değişik derecede, daha uygun farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler, düşük toksisite ya da ilaç-ilaç etkileşimleri veya günümüzde mevcut olan ilaçlara dirençli olan

belli patojenlere karşı muhtemelen etkinliğin artması gibi özellikler sunarlar. Aksine, sordarinler ve azasordarinler gibi tamamen yeni olan ilaçlar, yeni bir hedefle, yani mantar protein sentezi için gerekli olan elongasyon faktör 3 ile etkileşirler. Mantar hücre duvarındaki kitin sentezinin nikkomisin Z tarafından inhibe edilmesi, diğer hücre duvarı veya hücre membranı sentez inhibitörleriyle beraber yararlı olabilecek diğer bir yeni yaklaşım sunmaktadır. Yeni etki mekanizmalarına sahip ilaçların geliştirilmesi hem gerekli, hem de antifungal tedavi alanında gelecekteki ilerlemeler için umut vericidir.

Mikozların Tedavisinde Antifungal İlaçların Kombinasyonu

Fırsatçı mantar enfeksiyonlarının yüksek mortalitesi, içlerinde yeni etki mekanizmalarına sahip olanların bulunduğu yeni antifungal ilaçların gelişimini teşvik etmiştir (Tablo 70-1'e bakınız). Vorikonazol ve kaspofungin gibi yeni antifungal ilaçların tedavide tek başlarına agresif kullanılmalarına ilave olarak, fırsatçı küf enfeksiyonları gibi tedavisi daha zor mikozların tedavisi için azol-, ekinokandin- ve poliyen bazlı kombinasyonların kullanımı, yoğun ilgi ve tartışma odağı olmuştur. Kombinasyon tedavilerinin kullanımındaki mantıksal temelde, antifungal ilaç kombinasyonları kullanarak tek başına elde edilenden daha iyi bir klinik sonucun başarılabilmesi yatar. Kombine antifungal tedaviye yönelim, özellikle invazif aspergilloz gibi enfeksiyona ilişkin mortalitenin kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğu enfeksiyonlarda güçlenmektedir.

Kombinasyon tedavisi düşünüldüğünde, **sinerjiyi** başarmak ve **antagonizmadan** kaçınmak amaçlanır. İlaçların kombinasyonlarıyla elde edilen sonuç, iki ilaçtan her birisi ile elde edilenden anlamlı olarak daha iyiyse **sinerji** sağlanır. Aksine, kombinasyon iki ilaçtan her birisi ile elde edilenden daha az etkili ya da daha az yararlı ise **antogonizmadan** söz edilir. Antifungal tedavi sırasında, etkili bir kombinasyon tedavi stratejisi geliştirirken göz önünde bulundurulabilecek bazı mekanizmalar vardır. (1) Aynı biyokimyasal yolağın farklı evrelerinin inhibisyonu. Bu, antienfektif ilaçlarla sinerjiyi gerçekleştirmede klasik bir yaklaşımdır. Antifungal tedavide bu yaklaşıma bir örnek, bir azolle terbinafin kombinasyonu olabilir. Her iki ilaç da, farklı noktalarda sterol yolağına etki etmekte (Şekil 70-4'e bakınız) ve bu da ergosterol sentezinin inhibisyonu ve mantar hücre membranının bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. (2) Bir ilacın mantar hücre duvarı ya da hücre membranının geçirgenliğini arttırmasıyla diğer ilacın hücre içine penetrasyonunun artması. Amfoterisin B (hücre membran hasarı) ve flusitozin (hücre içi nükleik asit sentez inhibisyonu) kombinasyonu bu etkileşime klasik bir örnektir. (3) Bir ilacın hücre dışına transportunun diğer bir ilaç tarafından inhibisyonu. Birçok mantar, hücre dışına antifungal ilaçları etkili bir şekilde pompalamak için enerjiye bağımlı dışarı atım pompaları kullanır, böylece antifungalin toksik etkilerinden kaçınır. Bu pompaların reserpin gibi ilaçlarla inhibisyonunun, azol grubu antifungal ilaçların *Candida* türlerine karşı aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. (4) Mantar hücresindeki farklı hedeflerin eşzamanlı inhibisyonu. Mantar hücre duvar sentezinin kaspofungin gibi bir ilaçla inhibisyonuna, hücre membran fonksiyonunun amfoterisin B ya da azollerle bozulmasının eklenmesi bu tip kombinasyon için bir örnektir.

Antifungal kombinasyon tedavisinin potansiyel değeri çekici görünmekle birlikte, bu strateji ile ilgili olarak göz önünde bulundurulması gereken bazı olası dezavantajlar söz konusudur. Kombinasyonda kullanıldığında, antifungal ilaçlar arasındaki antagonizma da önemli bir olasılıktır ve birçok farklı mekanizmayla ortaya çıkabilir. (1) Bir ilacın etkisi, diğer ilacın hedefinde azalmaya neden olur. Azol grubu antifungallerin etkisi, amfoterisin B'nin ana hedefi olan hücre membranındaki ergosterolü azaltmaktadır. (2) Bir antifungal ilacın etkisi başka bir ilacın hedefinde değişikliğe neden olur. Azol grubu antifungal ilaçların ergosterol sentezini inhibe etmesi, amfoterisin B'nin daha az bağlandığı metillenmiş sterollerin birikimine neden olur. (3) Bir ilacın hedef bölgesinin diğeri tarafından bloke edilmesi. İtrakonazol gibi lipofilik ilaçlar mantar hücre yüzeyine tutunabilir ve amfoterisin B'nin membran sterollerine bağlanmasını inhibe edebilir.

Tüm bu olası pozitif ve negatif senaryolara rağmen, çeşitli kombinasyonlar klinik olarak kullanıldığında sinerji yakalama başarısını destekleyen veriler sınırlıdır. Aynı şekilde antagonizma laboratuvarda gösterilebilir, ancak antifungal kombinasyonlarla klinik olarak anlamlı antagonizma gözlenmemiştir. Antifungal kombinasyon tedavisi için laboratuvar ve klinik verilerin tümü dikkate alındığında, kombinasyon tedavisinin invazif mikozların tedavisinde yararlı olduğunun gösterildiği çok sınırlı sayıda olguya ulaşılmaktadır (Tablo 70-3).

En güçlü veriler kriptokokkoz tedavisi için olanlardır ve kriptokoksik menenjit tedavisinde amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonunun yararlı olduğu gösterilmiştir. Flusitozinin flukonazolle ya da amfoterisin B'nin triazollerle kombinasyonuna ilişkin veriler yeterince güçlü değildir; ancak, bu kombinasyonlar da kriptokokkoz tedavisinde yararlı gibi görünmektedir.

Kandidoz genellikle amfoterisin B, kaspofungin veya flukonazol gibi tek bir antifungal ilaçla yeterince tedavi edilir; ancak, kombinasyon tedavisi özel durumlarda faydalı olabilir. Amfoterisin B ve flukonazol kombinasyonunun kandidemi tedavisindeki yararları kanıtlanmıştır. Aynı şekilde, terbinafinin bir azolle kombinasyonu, inatçı orofaringeyal kandidoz tedavisinde ümit vericidir. Flusitozinin amfoterisin B ya da triazollerle kombinasyonu, kandidozun hayvan modellerinde sağ kalım ve dokudaki enfeksiyon yükü açısından olumlu etkiler oluşturmuştur. Günümüzde kombinasyonla kandidoz tedavisi, menenjit, endokardit, hepatosplenik enfeksiyon ve tek ilaç tedavisine inatçı ya da tekrarlayan kandidoz gibi özellikli durumlar için muhafaza edilmelidir.

Kombinasyon tedavisinin en cazip göründüğü klinik durumun invazif aspergilloz olmasına karşın, kullanımını destekleyecek

Tablo 70-3. Sık Karşılaşılan Mikozların Tedavisinde Yararlılık Potansiyeli Bulunan Antifungal Kombinasyonların Özeti

Enfeksiyon	Antifungal kombinasyon	Açıklamalar
Kandidoz	AmB + FCZ	Kandidemili insanlarda klinik başarı iyi
	AmB + FC	Peritonitli insanlarda klinik başarı
Kriptokokkoz	AmB + FC	Kriptokoksik menenjitli insanlarda klinik başarı iyi
	AmB + FCZ	Kriptokoksik menenjitli insanlarda klinik başarı
	FC + FCZ	Kriptokoksik menenjitli insanlarda klinik başarı
Aspergilloz	AmB + FC	In vivo yarar (hayvan modeli); insan verileri az
	AmB + azoller	Hayvanlarda yararlı değil
	AmB + ekinokandinler	In vivo yarar (hayvan modeli); insan verileri az
	Triazoller + ekinokandinler	In vivo yarar (hayvan modeli); insan verileri az

AmB, amfoterisin B; FCZ, flukonazol; FC, flusitozin

veriler yetersizdir. Günümüzde, invazif aspergilloz tedavisinde kombinasyon tedavisinin kullanımını değerlendiren yayınlanmış klinik çalışmalar bulunmamaktadır. İn vitro deneylerden ve hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar değişkendir. Ekinokandinlerin azollerle veya amfoterisin B ile kombinasyonları olumlu sonuçlar vermiştir. Benzer şekilde, amfoterisin B'nin rifampinle kombinasyonu sinerjistik gibi görünmektedir. Flusitozin veya rifampinin amfoterisin B veya azollerle birlikte kullanımına ilişkin yapılan çalışmalar tutarsızdır. İnvazif aspergillozda daha iyi tedavi seçeneklerine çaresizce gereksinim duyulmasına rağmen, kombinasyon tedavisinin klinik sonucu düzelteceğine ilişkin kanıt azdır. Kombinasyon tedavisi daha fazla klinik veri elde edilinceye kadar dikkatle kullanılmalıdır.

Antifungal İlaçlara Direnç Mekanizmaları

İnvazif mikozların etiyolojik etkenleri olarak *Candida* türlerinin üstlendikleri önemli rol göz önüne alındığında, antifungal ilaçlara direnç mekanizmalarının anlaşılmasına dair bilgilerin çoğunun, *Candida albicans* ve diğer *Candida* türleri ile yapılan çalışmalardan elde edilmiş olması şaşırtıcı değildir. *Aspergillus* türleri ve *Cryptococcus neoformans*'daki direnç mekanizmaları hakkında bilinenler daha azdır. Diğer fırsatçı mantarların direnç mekanizmalarına ilişkin olarak ise hemen hemen hiç bilgi bulunmamaktadır.

Antibakteriyel ilaçlara direnç mekanizmalarının aksine, direnç kazanma amacıyla mantarların antifungal ilacı bozma veya ilaçta değişiklik oluşturma yeteneklerinin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Keza, antifungal direnç genleri, birçok bakteri direnç genlerinde olduğu gibi hücreden hücreye aktarılmaz. Bununla birlikte, aynen antibakteriyel dirençte olduğu gibi, çok ilaca hizmet eden dışarı atım pompalarının, hedef değişikliklerinin ve ilacın hedef bölgeye girişinin azaltılmasının, antifungal ilaçlara direnç oluşturma açısından önemli mekanizmalar olduğu açıktır (Tablo 70-4). Bakterilerde yüksek düzeyli çoklu ilaç direncinin hızla ortaya çıkması ve yayılmasına karşın, antifungal direnç genellikle yavaş gelişir. Bu süreçte intrensek dirençli türlerin ortaya çıkışı veya önceden kullanılmış bir ilaca direnç gelişimine neden olan hücresel yapı veya fonksiyonlarda kademeli değişim kendini gösterir.

Poliyenler

Poliyenlere, özellikle de amfoterisin B'ye karşı direnç, 30 yılı aşkın bir süredir yoğun olarak kullanılmasına rağmen yaygın değildir. Amfoterisin B'ye duyarlılığın azalması *Candida lusitaniae*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* ve *Candida guilliermondii* izolatlarında bildirilmiştir. Primer direnç görülebilmekle birlikte, *Candida* türleri arasında görülen amfoterisin B direncinin büyük kısmı, amfoterisin B kullanımı sırasında gelişen sekonder dirençtir. *Aspergillus* türleri genellikle amfoterisin B'ye duyarlıdır; ancak, *Aspergillus terreus*'un hem in vivo hem de in vitro dirençli görünmesi konusunda başka bir benzeri yoktur. *Cryptococcus neoformans*'da amfoterisin B'ye sekonder direnç bildirilmiş olmasına rağmen, oldukça nadirdir.

Amfoterisin B direnç mekanizması, mantar hücresindeki kalitatif ve kantitatif değişimlere bağlıymış gibi görünmektedir. *Candida* türlerinin ve *Cryptococcus neoformans*'ın amfoterisin B'ye dirençli mutantlarında, ergosterol içeriğinin azalmış olduğu, poliyene bağlanan sterollerin (ergosterol) poliyenlere daha az bağlananlarla (fekosterol) yer değiştirdiği ya da poliyenlere bağlanmanın sterik veya termodinamik faktörlere bağlı olarak engellenmesiyle, hücre membranlarındaki ergosterolün maskelendiği gösterilmiştir. Amfoterisin B direncinin moleküler mekanizması saptanmamıştır; ancak, *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans*'ın dirençli kökenlerinin sterol

Tablo 70-4. Patojen Mantarlarda Antifungal İlaçlara Direnç Gelişiminde Yer Alan Mekanizmalar

Mantar	Amfoterisin B	Flusitozin	İtrakonazol	Flukonazol	Ekinokandinler
Aspergillus fumigatus			Hedef enzim olan 14α-demetilazda değişiklik Azol birikiminin azalması		
Candida albicans	Ergosterolde azalma Poliyen bağlayan sterollerin değiştirilmesi Ergosterolün maskelenmesi	Permeaz aktivitesinin kaybı Sitozin deaminaz aktivitesinin kaybı Urasil fosforibozil-transferaz aktivitesinin kaybı		14α-demetilazın aşırı ekspresyonu ya da mutasyonu Dışarı atım pompaları ile CDR ve MDR genlerinin aşırı ekspresyonu	*FKS1* geninde mutasyon
Candida glabrata	Ergosterol içeriğinde değişiklik veya azalma	Permeaz aktivitesinin kaybı		Dışarı atım pompalarının aşırı ekspresyonu (*CgCDR* genleri)	*FKS1* geninde mutasyon
Candida krusei	Ergosterol içeriğinde değişiklik veya azalma			Aktif dışarı atım Hedefteki 14α-demetilaz enzimine karşı afinitenin azalması	*FKS1* geninde mutasyon
Candida lusitaniae	Ergosterol içeriğinde değişiklik veya azalma Değişime uğramış sterollerin üretimi				
Cryptococcus neoformans	Sterol sentezinde bozukluklar Ergosterolde azalma Değişime uğramış sterollerin üretimi			Hedef enzimde değişiklikler MDR dışarı atım pompasının aşırı ekspresyonu	

analizleri; C-8 sterol izomeraz enzimini kodlayan *ERG*2 veya C-5 sterol desatüraz enzimini kodlayan *ERG*3 genlerinin kusurlu olduğunu düşündürmektedir.

Azoller

Mantar enfeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde azollerin, özellikle de flukonazolün yaygın şekilde kullanımı, bu sınıftaki antifungal ilaçlara karşı ortaya çıkan direnç bildirimlerinin artmasına neden olmuştur. Neyse ki, kan akımı enfeksiyonlarının nedeni olan çoğu *Candida* türü arasında flukonazole primer direnç nadirdir. Enfekte hastaların kanından en sık soyutlanan beş *Candida* türü (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei*) arasında yalnızca *Candida krusei*'nin flukonazole intrensek dirençli olduğu düşünülmektedir. Geriye kalan türler arasında, *Candida glabrata*'nın %10'u flukonazole primer direnç gösterir. *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis*'in %2'sinden daha azı flukonazole karşı dirençlidir. Yeni triazoller (vorikonazol, posakonazol ve ravukonazol), *Candida krusei* ve flukonazole dirençli bazı kökenlerin de yer aldığı diğer *Candida* türlerine karşı flukonazolden daha güçlü etki gösterir; ancak, bu ilaç sınıfı içinde flukonazol ve diğer triazollerin etkinlikleri arasında kısmen çapraz direnci düşündüren güçlü bir pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Flukonazole primer direnç, *Cryptoccoccus neoformans*'ın klinik kökenlerinde de oldukça nadirdir. AIDS'li ve tekrarlayan kriptokoksik menenjiti olan bireylerden soyutlanan izolatlarda sekonder direnç tanımlanmıştır.

Aspergillus türlerine ait izolatların yalnızca çok az bir kısmında itrakonazol direnci gösterilmiştir. *Candida*'ların aksine, *Aspergillus* türlerine ait izolatlar arasında itrakonazol ile yeni triazoller arasında çapraz direnç kesin değildir. İtrakonazol ile posakonazol arasında çapraz direnç bildirilmesine rağmen, itrakonazol ile vorikonazol arasında böyle bir veri yoktur.

Candida türlerindeki azol direnci aşağıdaki mekanizmalara bağlı olabilir: ilacın hedefindeki enzimlerin miktar ve kalitesinde bir değişiklik, ilacın hedef bölgeye girişinin azalması ya da bu mekanizmaların çeşitli kombinasyonu. Bu şekilde, hedef enzim olan lanosterol 14α-demetilazı kodlayan gendeki (*ERG*11) nokta mutasyonlar, hedef değişikliğine yol açarak azollere olan afiniteyi

azaltır. *ERG*11'in aşırı ekspresyonu, hedef enzimin aşırı üretimi ile sonuçlanır ve bu da, hedefteki enzim moleküllerinin tümünün inaktif hale getirilmesi için hücre içinde ilacın daha yüksek konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulmasına yol açar. Çok ilaca hizmet eden dışarı atım pompalarını kodlayan genlerin fazla çalışması, azol grubu antifungal ilaçların hücre dışına aktif olarak atılımıyla sonuçlanır. **Major facilitator type efflux pump'ı (MDR)** kodlayan genlerin aşırı çalışması (up-regulation) flukonazol, **ATP-binding cassette transporters'ı (CDR)** kodlayan genlerin aşırı çalışması ise çoklu azol direncine yol açar. Bu mekanizmalar ayrı ayrı, arka arkaya ya da aynı anda çalışabilir ve gittikçe daha yüksek düzeylerde azol direnci sergileyen *Candida* kökenlerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır.

Aspergillus türlerinde azol direncinin mekanizmaları, direnç sergileyen kökenlerin yetersizliği nedeniyle yeterince aydınlatılamamıştır. *Aspergillus* türlerine ait izolatlar arasında, hem ilacın dışarı atılımının artması hem de hedef enzim olan 14α-demetilaz enzimindeki değişimler, itrakonazole direnç mekanizmaları olarak görünmektedir.

Benzer şekilde, *Cryptococcus neoformans* izolatları arasında sekonder flukonazol direnci, MDR dışarı atım pompalarının aşırı ekspresyonu ve hedef enzim değişikliği ile ilişkilendirilmiştir. *Cryptococcus neoformans*'ın aynı zamanda CDR-tipi bir dışarı atım pompasına sahip olduğu gösterilmiştir.

Ekinokandinler

Kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin'in tümü, azole dirençli kökenler de dahil olmak üzere *Candida* türlerine karşı güçlü fungisidal etkinlik gösterirler. *Candida* türlerine ait klinik izolatlar arasında ekinokandinlere duyarlılığı azalmış olanlar çok nadirdir. Laboratuvarda kaspofungine dirençli *Candida albicans* mutantlarını oluşturma gayretleri, bu mutantların ortaya çıkma sıklıklarının çok düşük (10^8 hücrede 1) olduğunu göstermiştir; bu da klinik koşullarda direnç oluşma potansiyelinin düşük olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde ekinokandinlere düşük duyarlılık sergileyen *Aspergillus* türlerine ait klinik izolatlar mevcut değildir ve laboratuvar ortamında direnç oluşturma çabaları başarısız olmuştur.

Candida albicans'ın laboratuvarda oluşturulmuş mutantlarında tanımlanmış olan kaspofungin direnç mekanizması, değişim gösteren glukan sentezi enzim kompleksinden birisidir ve kaspofungin inhibisyonuna düşük bir duyarlılık sergiler. Bu kökenlerin, glukan sentezi enzim kompleksinin katalitik alt ünitesi olan integral membran proteinini (*FKS*1) kodlayan *FKS*1 geninde nokta mutasyonları vardır. *FKS*1 mutasyonu ekinokandinlerin tümüne dirençli olan kökenler meydana getirir, ancak poliyen ve azol grubu antifungal ilaçlara duyarlılık değişmez. *FKS*1 geni *Aspergillus* türleri için de elzem olmasına rağmen, bugüne kadar benzer mutasyonlar gösterilmemiştir.

Flusitozin

Flusitozine primer direnç *Candida* türlerinin ve *Cryptococcus neoformans*'ın klinik izolatlarında yaygın değildir. Ancak sekonder direncin, bu ilacın tedavide tek başına kullanıldığı sırada, hem *Candida* türleri hem de *Cryptococcus neoformans* türleri arasında ortaya çıktığı oldukça iyi bir şekilde gösterilmiştir.

Flusitozin direnci, ilaç alımının azalmasına (permeaz aktivitesinin kaybı) veya flusitozini 5-FU (sitozin deaminaz) ve 5-floroüridilik aside (FUMP pirofosforilaz) dönüştürmek için gerekli olan enzimatik aktivitenin kaybına bağlı olarak gelişebilir. Pirimidin kurtarma yolağındaki bir diğer enzim olan urasil fosforiboziltransferaz da FUMP (5-florourasilmonofosfat) oluşumunda önemlidir ve aktivitesinin kaybı flusitozin direncinin oluşması için yeterlidir.

Alilaminler

Mantar enfeksiyonlarının terbinafin ve naftifinle tedavisi sırasında klinik başarısızlıklar ortaya çıkabilmesine rağmen, bunların bu ilaçlara direnç gelişimine bağlı olduğu gösterilememiştir. CDR1'in, yani çok ilaca hizmet eden dışarı atım pompasının terbinafini bir substrat olarak kullanabildiği gösterilmiştir. Bu da alilaminlere karşı, dışarı atımın aracılık ettiği direncin bir olasılık olduğunu düşündürmektedir.

Dirence Katkıda Bulunan Klinik Faktörler

Antifungal tedavide, kullanılan ilacın etken mantara karşı etkili olmasına rağmen, klinik başarısızlık olabilir. Konak, ilaç ve etken mantarın birbirleriyle karmaşık etkileşimleri, çok çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir. Bu faktörler arasında konağın bağışık durumu, enfeksiyonun yeri ve şiddeti, yabancı cisim varlığı (örn. kateter, damar grefti), enfeksiyon bölgesinde ilacın etkinliği, tedavinin dozu ve süresi ile antifungal rejime hastanın uyumu sayılabilir. Enfeksiyon sonucunun belirlenmesinde nötrofillerin varlığı, bağışıklığı düzenleyici ilaçların kullanımı, eşlik eden enfeksiyonlar (örn., HIV), cerrahi prosedürler, yaş ve konağın beslenme durumu gibi faktörlerin hepsinin, antifungal ilacın etken organizmayı inhibe etme veya öldürme yeteneğinden çok daha önemli olabileceği bilinmelidir.

Antifungal Duyarlılık Testleri

Antifungal ilaçların in vitro duyarlılık testleri, enfeksiyon tedavisi için en iyi seçeneğin belirlenmesi amacıyla etken patojene karşı bir veya daha fazla ilacın rölatif etkinliğini saptamak için tasarlanmıştır. Bu bakımdan, antifungal duyarlılık testleri, antibakteriyel ilaçlarla yapılan testler hangi amaçla yapılıyorsa aynı nedenlerden dolayı uygulanır. Antifungal duyarlılık testleri, (1) test edilen organizmaya karşı iki veya daha fazla antifungal ilacın rölatif etkinliği yönünden güvenilir bir öngörü sağlayacak, (2) in vivo antifungal etkinlikle uyumlu olacak ve tedavinin olası sonucunu öngörecek, (3) normalde duyarlı olan bir organizma popülasyonu içinde direnç gelişiminin izlenmesine aracılık edecek ve (4) yeni geliştirilen ve araştırılmakta olan ilaçların tedavi edici potansiyelini öngörecektir.

Antifungal duyarlılık testlerinin uygulanması için standart hale getirilen yöntemler, tekrar edilebilir, doğru ve klinik laboratuvarda kullanımı için mevcut durumdadır. Antifungal duyarlılık testleri, mantar enfeksiyonları tedavisinin rutin bir yardımcısı olarak, günümüzde giderek artan sıklıkta ve uygun bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer laboratuvar çalışmalarının bir tamamlayıcısı olarak, antifungal testlerin kullanımına yönelik kılavuzlar geliştirilmektedir. Mantarların tür düzeyinde daha kapsamlı identifikasyonu ile birlikte antifungal duyarlılık testinin seçilerek uygulanması, özellikle baş edilmesi zor olan mantar enfeksiyonlarında yararlı olacaktır. Ancak, enfeksiyona yol açan organizmanın antimikrobiyal ilaca in vitro duyarlılığının, enfeksiyon tedavisinin başarı olasılığını etkileyebilecek çeşitli faktörlerden sadece birisi olduğu akılda tutulmalıdır (Önceki sayfaya bakınız).

Sorular

1. Ekinokandin sınıfı antifungallerin etki mekanizması nedir? Bu mekanizma bu sınıf ilaçlar için neden bir avantajdır?
2. *Candida albicans*'ın azollere bilinen direnç mekanizmalarını tanımlayınız.
3. Antifungal ajanlarla kombinasyon tedavisi neden caziptir? Sinerji oluşturması muhtemel bir mekanizmaya örnek veriniz.

Kaynakça

Arikan S, Rex JH: Antifungal agents. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Espinel-Ingroff A, Pfaller MA: Susceptibility test methods: Yeasts and filamentous fungi. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Ghannoum MA, Rice LB: Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Microbiol Rev 12:501-517, 1999.

Johnson MD, et al: Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 48:693-715, 2004.

Rex JH, Pfaller MA: Has antifungal susceptibility come of age? Clin Infect Dis 35:982-989, 2002.

White TC: Mechanisms of resistance to antifungal agents. In Murray PR, et al. (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

71

Yüzeysel ve Kütanöz Mikozlar

Çeviren: Macit İlkit

Deri ve deriye ait yapıların mantar enfeksiyonları son derece yaygındır. Bu enfeksiyonlar, genel olarak, mantarların kolonizasyon ya da invazyon gösterdiği yapılara göre sınıflandırılırlar.

1. **Yüzeysel mikozlar,** deri ve kılın en dış katmanlarına sınırlıdır.
2. **Kütanöz mikozlar,** epidermisin daha derin katmanlarıyla kıl ve tırnak gibi eklerini tutan enfeksiyonlardır.
3. **Subkütanöz mikozlar,** dermis, subkütanöz dokular, kas ve fasyayı tutar. Subkütanöz mikozlar Bölüm 72'de ayrı olarak tartışılacaktır. Bu bölümde yüzeysel ve kütanöz mikozlar ele alınacaktır.

Yüzeysel Mikozlar

Yüzeysel mikozların etkenleri, deri, kıl ve tırnakların keratinli dış katmanlarında kolonize olan mantarlardır. Bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar konakta çok az veya hiç bağışık yanıt oluşturmaz, zararsızdır ve bu nedenle de asemptomatiktir. Bu enfeksiyonlar genelde sadece kozmetik kaygı oluştururlar, tanı ve tedavileri de kolaydır.

Pitiriyazis (Tinea) Versikolor

Pitiriyazis versikolor dünyanın her yerinde yaygın olarak görülen yüzeysel bir mantar enfeksiyonudur. Belirli tropikal bölgelerde nüfusun %60 kadarını etkileyebilir. Bu enfeksiyon lipofilik bir maya olan *Malassezia furfur* tarafından oluşturulur.

Morfoloji

Deri kazıntıları incelendiğinde, *M. furfur* 3-8 µm çapında, yuvarlak ya da oval, kalın duvarlı maya benzeri hücrelerden oluşmuş kümeler şeklinde görülür (Şekil 71-1). Maya hücreleri uç uca eklenme eğilimi gösteren ve nadiren dallanan kısa hiflerle karışık bir şekilde bulunabilir. Maya benzeri hücreler fiyalokonidyumlar şeklindedir ve ana hücre üzerinde tomurcuklanmanın başladığı nokta etrafında bir "dudak" ya da yaka görünümünün olduğu kutupsal tomurcuklanma gösterir (Şekil 71-2). *M. furfur,* üzeri zeytinyağı ile kaplanmış veya içine bu yağdan eklenmiş standart besiyerlerine yapılan kültürde, tomurcuklanan maya benzeri hücrelerden oluşan ve rengi kremden sarımsı-kahverengiye değişen maya benzeri koloniler oluşturur; hifler nadiren oluşur.

Epidemiyoloji

Pitiriyazis versikolor sağlıklı kişilerin bir hastalığı olarak tüm dünyada görülür, ancak tropikal ve subtropikal bölgelerde çok daha yaygındır. Genç erişkinler çok daha fazla etkilenir. *M. furfur* doğada saprofit olarak bulunmaz ve hayvanlarda pitiriyazis versikolor bildirilmemiştir. İnsan enfeksiyonunun, enfekte keratinli materyalin bir kişiden diğerine doğrudan ya da dolaylı geçişi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.

Klinik Sendromlar

Pitiriyazis versikolor lezyonları küçük, hipo- ya da hiperpigmente lekeler şeklindedir. Gövdenin üst kısmı, kollar, göğüs, omuzlar, yüz ve boyun en sıklıkla etkilenen bölgelerdir, fakat vücudun herhangi bir kısmı da etkilenebilir (Şekil 71-3). Lezyonlar düzensiz, deriden kabarık ve üzeri ince bir pulla kaplı olabilen, sınırları belirgin ve renk değişikliğinin gözlendiği lekeler şeklindedir. *M. furfur* melanin oluşumunu bozma eğiliminde olduğundan, lezyonlar koyu tenli kişilerde hipopigmentedir. Açık tenli kişilerde ise lezyonlar pembe ile soluk kahverengi arasındadır ve güneş ışığına maruz kaldıktan sonra bronzlaşmanın olmamasıyla daha belirgin hale gelir. Konakta çok az ya da hiç reaksiyon oluşturmaz ve ciddi olgulardaki hafif kaşıntı dışında lezyonlar asemptomatiktir. Bu hastalığın nadir gözlenen bir komplikasyonu; follikülit, perifollikülit ve deri apselerine yol açan kıl folliküllerinin enfeksiyonudur.

Laboratuvar Tanı

Pitiriyazis versikolorun laboratuvar tanısı, epidermal pulların kalkoflor beyazı içeren ya da içermeyen %10'luk KOH ile mikroskobik incelemesinde mantar elemanlarının doğrudan görülmesi ile yapılır. Organizmalar genellikle çok sayıdadır ve

Şekil 71–1. Pitiriyazis versikolor. PAS ile boyanmış deri kazıntısında maya benzeri hücreler ile kısa, nadiren dallanan ve çoğunlukla da uç uca dizilen hifler görülmektedir (x100). *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

Şekil 71–3. Pitiriyazis versikolor. Göğüs ve omuzlardaki çok sayıda, soluk kahverenginde ve hiperpigmentli lekeler. *(Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den alınmıştır.)*

H&E ya da PAS boyaları ile de görünebilir (Şekil 71-1'e bakınız). Lezyonlara bir Wood lambası tutulduğunda sarımsı renkte bir floresans da verir.

Tanı koyma açısından genelde gerekli olmamasına rağmen, lipit kaynağı olarak zeytinyağı eklenmiş sentetik mikolojik besiyerleri kullanılarak kültürü yapılabilir. Maya benzeri kolonilerin, 30°C'de 5-7 günlük inkübasyonun ardından oluştuğu görülür. Koloniler mikroskobik olarak tomurcuklanan maya benzeri hücreler ile nadiren gözlenen hiflerden oluşur.

Tedavi

Kendiliğinden iyileşme bildirilmesine rağmen, hastalık genelde kronik ve inatçıdır. Tedavide topikal azoller ya da selenyum sülfit şampuan kullanılır. Daha geniş bir yayılım gösteren enfeksiyonda oral ketakonazol ya da itrakanozol kullanılabilir.

Tinea Nigra

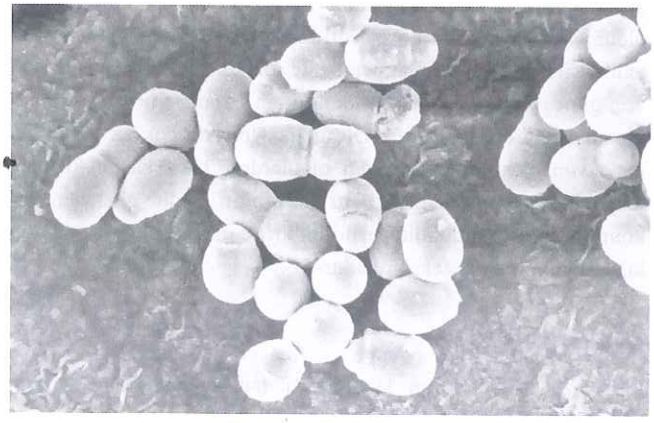
Tinea nigra esmer bir mantar olan *Hortaea werneckii* (önceki adıyla *Exophiala werneckii*) tarafından oluşturulan yüzeysel bir feohifomikozdur.

Morfoloji

H. werneckii mikroskobik olarak, esmer, dallanması sık, hifleri septumlu ve 1,5-3,0 µm çapında görünür. Artrokonidyumlar ve uzama gösteren tomurcuklanmış hücreler de bulunabilir (Şekil 71-4). *H. werneckii*, 25°C'de standart mikolojik besiyerlerindeki kültürde de ürer. Kültürde siyah bir küf olarak görünür ve çoğunlukla konidyofor kenarlarından alt kısma doğru kayan annelokonidyumlar (annelidleri veya yüzükleri bulunan konidyumlar) oluşturur.

Epidemiyoloji

Tinea nigra tropikal ya da subtropikal ortamlarda ortaya çıkan bir durumdur. Enfeksiyon büyük bir olasılıkla, epidermisin yüzey katmanlarına mantarın travmatik inokülasyonla yerleşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. En çok Afrika, Asya ve Orta ile Kuzey



Şekil 71–2. *Malassezia furfur*'a ait elektron mikroskobik görüntüde, ana hücrede tomurcuklanmanın başladığı nokta etrafında dudağa benzer yaka görünmektedir.

Şekil 71–4. Tinea nigra. *Hortaea werneckii*'nin esmer hifleri. (H&E, x100). *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

Şekil 71–5. Tinea nigra. Avuç içerisindeki sınırları düzensiz ve koyu pigmentli maküller. *(Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den alınmıştır.)*

Amerika'da yaygındır. En çok çocuklar ve genç erişkinler etkilenir, kadınlardaki insidansı daha yüksektir.

Klinik Sendromlar

Tinea nigra, genellikle avuç içerisinde ya da ayak tabanında, tek, düzensiz ve pigmentli (kahverengi siyah arası) bir makül şeklinde görünür (Şekil 71-5). Kıl folliküllerine invazyon ya da pullanma yoktur ve enfeksiyon bulaşıcı değildir. Yüzeysel yerleşimine bağlı olarak konakta çok az ya da hiç rahatsızlık oluşturmaz veya bir reaksiyona neden olmaz. Lezyonlar görünüm olarak bir malign melanomaya benzeyebildiğinden, biyopsi ya da lokal eksizyon düşünülebilir. Etkilenen alandan alınacak deri kazıntılarının basit bir mikroskobik incelemesi, hastayı bu tür invaziv girişimlerden koruyabilir.

Laboratuvar Tanı

Tinea nigra tanısı, deri kazıntıları %10-20'lik KOH ile mikroskobik olarak incelendiğinde kolayca yapılır. Pigmentli hifler ve maya şekilleri stratum korneumun en dış katmanlarında toplanmıştır ve H&E ile boyanmış (Kutu 69-1'e bakınız) kesitlerde kolayca saptanırlar (Şekil 71-4'e bakınız). Mantar elemanları saptandıktan hemen sonra, deri kazıntıları antibiyotik eklenmiş mikolojik besiyerlerine ekilmelidir. Maya benzeri esmer bir koloni 3 hafta içerisinde görünür hale gelmelidir, yaşlandıkça da kadifemsi bir hal alır. Mikroskobik incelemede iki hücreli, silindirik, maya benzeri hücreler ile kolonin yaşına bağlı olarak toruloid (yumrulu) hifler görülür.

Tedavi

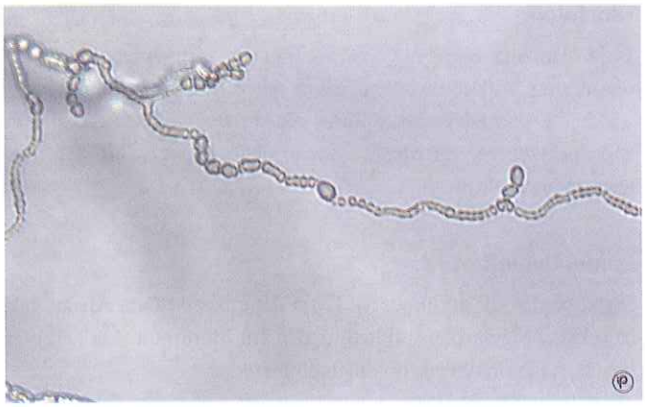
Enfeksiyon Whitfield pomadı, azol kremleri ve terbinafinin yer aldığı topikal tedaviye iyi yanıt verir.

Beyaz Piedra

Beyaz piedra, *Trichosporon* cinsindeki *T. inkin, T. asahii, T. beigelii* ya da *T. mucoides* gibi maya benzeri mantarlar tarafından oluşturulan, kılın yüzeysel bir enfeksiyonudur..

Morfoloji

Mikroskobik incelemede hif elemanları, artrokonidyumlar (hif hücrelerinin parçalara ayrılması sonucu oluşan dikdörtgen



Şekil 71–6. *Trichosporon* türü. Mısırunlu agardaki hifler ve artrokonidyumlar görülmektedir (x400). *(Marler LM, et al: Mycology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004'den alınmıştır.)*

şeklindeki hücreler) ve blastokonidyumlar (tomurcuklanmış maya hücreleri) görülür (Şekil 71-6).

Epidemiyoloji

Bu durum tropikal ve subtropikal bölgelerde görülür ve kötü hijyen koşulları ile ilişkilidir.

Klinik Sendromlar

Beyaz piedra kasık ve koltuk altı kıllarını etkiler. Mantar kıl gövdesini sarar ve saç boyunca beyaz ila kahverengi bir yumru oluşturur. Yumrular yumuşak ve hamur kıvamında olup, kılın bir bölümünün başparmak ve işaret parmağı arasında sıyrılmasıyla kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Enfeksiyon kıl gövdesine zarar vermez.

Laboratuvar Tanı

Mikroskobik incelemede hif elemanları, artrokonidyumlar ve/veya tomurcuklanmış maya hücreleri görüldüğü zaman, enfekte kıl siklohekzimit içermeyen mikolojik besiyerlerine (siklohekzimit *Trichosporon* türlerini inhibe edecektir) ekilmelidir. *Trichosporon* türleri oda sıcaklığında 48-72 saatlik inkübasyonda krem renkli, kuru ve buruşuk koloniler oluşturur. Çeşitli *Trichosporon* türleri, diğer maya izolatları için yapılanlara benzer şekilde identifiye edilebilirler. Şeker özümleme, KNO_3 özümleme (negatif), üreaz üretimi (pozitif) ve mısırunlu agardaki morfolojisi (hem artrokonidyumlar hem de blastokonidyumlar bulunur) saptanmalıdır.

Tedavi

Tedavide topikal azollerin kullanılmasıyla başarı sağlanabilir; ancak, hijyenik koşulların iyileştirilmesi ve enfekte kılların tıraş edilmesi de etkilidir ve genellikle tıbbi tedavi gereksinimini ortadan kaldırır.

Siyah Piedra

Başta saçlar olmak üzere, kılları etkileyen diğer bir tablo da siyah piedradır. Siyah piedranın etkeni *Piedraia hortae*'dir.

Morfoloji

Bu organizma pigmentli (kahverengi ila kırmızımsı-siyah) küf olarak ürer. Kültür eskidikçe, askus adı verilen özelleşmiş yapılar içinde, iğ şeklindeki askosporlar oluşur. Bu yapılar (askuslar ve askosporlar) saç gövdesini saran taş gibi sert hif yığınları içerisinde de oluşur.

Epidemiyoloji

Siyah piedra sık görülmez ve Latin Amerika ile Orta Afrika'daki tropikal bölgelerden bildirilmiştir. Bu durumun kötü hijyen koşullarında ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Klinik Sendromlar

Siyah piedra kıl gövdelerini saran küçük ve koyu nodüller şeklinde kendini gösterir. Asemptomatiktir ve genellikle saç kıllarını tutar. Hif yığınları çimento-benzeri bir madde ile birbirine tutunmuştur ve mantarın eşeyli evresine ait askus ve askosporları içerir.

Laboratuvar Tanı

Nodüller incelendiğinde, çimento-benzeri bir madde ile birbirine tutunmuş dallanan ve pigmentli hifler görülür. *P. hortae*'nın rutin mikolojik besiyerlerinde kültürü yapılabilir. Üremenin 25°C'de çok yavaş olduğu gözlenebilir, başlangıçta maya benzeri bir koloniyken, daha sonra hifler geliştikçe kadifemsi bir hale döner. Mikroskobik olarak askuslar gözlenebilir, boyutları 4-30 µm arasında değişir ve 8 kadar askospor içerir.

Tedavi

Siyah piedra bir saç kesimiyle ve uygun, düzenli yıkamalarla kolayca tedavi edilir.

Kütanöz Mikozlar

Kütanöz mikozlar, dermatofitlerin (dermatofitoz) ve dermatofit dışı mantarların (dermatomikoz) oluşturduğu enfeksiyonları içerir (Tablo 71-1). Dermatofitlerin kütanöz mikoz etkenleri olarak çok büyük bir öneme sahip olmalarından dolayı, bu bölümün büyük bir kısmında bu mantarlara değinilecektir. Dermatofit dışı mantarlarda, onikomikozdaki rolleri bağlamında bahsedilecektir. *Candida* türlerinin neden olduğu yüzeysel ve kütanöz enfeksiyonlar Bölüm 74'de tartışılacaktır.

Dermatofitozlar (Klinik Olgu 71-1 ve 71-2)

Dermatofitoz terimi, *Trichophyton, Epidermophyton* ve *Microsporum* cinsleri içindeki, taksonomik olarak birbirine yakın çeşitli türlerden herhangi biri tarafından oluşturulan bir hastalıklar kompleksini tanımlar (Tablo 71-1'den Tablo 71-3'e kadar). Bu mantarlar topluca **dermatofitler** olarak bilinir ve hepsi de insan ve/veya hayvanlarda hastalık oluşturma yeteneğine sahiptir. Hepsinde ortak olarak deri, saç ya da tırnakları işgal etme yeteneği vardır. Her bir durumda, bu mantarlar keratinofilik ve keratinolitiktirler ve bu nedenle, bu yapıların keratin yüzeylerini parçalayabilirler. Deri enfeksiyonu oluşturduklarında, dermatofitler yalnızca epidermisin üstte ve en dıştaki stratum korneum katmanını işgal ederler. Epidermisin granüler katmanının daha alt kısımlarına penetrasyon nadirdir. Derinin bir parçası olarak, saç ve tırnakta da yalnızca keratinli katmanlar işgale uğrar. Dermatofitozların çeşitli şekilleri "tinea'lar" ya da "ringworm" olarak bilinir. Klinik olarak tinea'lar etkilenen anatomik bölgeye ya da yapıya göre sınıflandırılır: (1) saç, kaş ve kirpikler için tinea capitis; (2) sakal için tinea barbae; (3) kılsız veya çıplak deri için tinea corporis; (4) kasık için tinea cruris; (5) ayak için tinea pedis; (6) tırnaklar için tinea unguium (**onikomikoz** olarak da bilinir). Dermatofitozların klinik belirti ve bulguları etiyolojik etkenlere, konağın verdiği tepkiye ve enfeksiyon bölgesine göre değişir.

Morfoloji

Dermatofitik küflerin her bir cinsi, kültürdeki spesifik üreme özelliğinin yanı sıra makrokonidyum ve mikrokonidyum oluşturmasıyla tanınır (Tablo 71-2'ye bakınız). Tür düzeyinde daha ileri identifikasyon için, koloni morfolojisinin değerlendirilmesi, spor oluşumu ve in vitro besin gereksinimleri gibi çalışmalara gereksinim vardır.

Mikroskobik olarak, *Microsporum* cinsi makrokonidyumlarının gözlenmesiyle identifiye edilirken, mikrokonidyumlar *Trichophyton* cinsinin tipik yapılarıdır (Tablo 71-2'ye bakınız). *Epidermophyton floccosum* mikrokonidyumlar oluşturmaz, fakat ikili ya da üçlü gruplar halinde oluşan düzgün duvarlı makrokonidyumları oldukça belirgindir (Şekil 71-7). *Microsporum canis* tipik olarak büyük, çok hücreli (her konidyumda 5-8 hücre), kalın ve pürtüklü duvarlı makrokonidyumlar oluşturur (Şekil 71-8). *Trichophyton rubrum* hif kenarları boyunca yerleşen gözyaşı damlası ya da kanca şeklinde mikrokonidyumlar üretirken (Şekil 71-9), *T. mentagrophytes* hem puro şeklinde tekli makrokonidyumlar, hem de yuvarlak mikrokonidyumların bir araya gelmesiyle üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturur (Şekil 71-10). *T. tonsurans* boyut ve şekli değişiklik gösteren mikrokonidyumlar oluşturur. Nispeten daha büyük olan yuvarlak konidyumlar; küçük ve paralel duvarlı konidyumlarla sıklıkla yan yana yerleşirler. Bu yerleşim çeşitli büyüklük ve şekillerdeki diğer mikrokornidyumlarla da olur (Şekil 71-11).

Deri biyopsilerinde, dermatofitlerin tümü morfolojik olarak birbirlerine benzerler ve stratum korneum, saç kılı follikülleri ve saç kıllarını işgal eden sağlam ya da birbirlerinden çözülmüş artrokonidyum zincirleri ve septumlu hiyalen hifler şeklinde görünürler. Saç enfekte olduğu zaman, mantar invazyonunun şekli dermatofit türüne bağlı olarak **ektotriks, endotriks** ya da **favik** tipte olabilir. (Şekil 71-12). Her üç şekilde de saç kılı gövdesi içerisinde septumlu hifler görülebilir. **Ektotriks** tipi tutulumda **artrokonidyumlar** saç kılı dışında oluşur (Şekil 71-13; Şekil 71-12'ye bakınız); **endotriks** tipte ise artrokonidyumlar saç kılı içerisinde oluşmuştur (Şekil 71-12'ye bakınız); **favik** tip tutulumda saç kılı içerisinde hifler, artrokonidyumlar ve hava

Tablo 71-1. Yüzeysel ve Kütanöz Dermatomikozların ve Dermatofitozların Sık ve Nadir Görülen Etkenleri

Mantar	Enfeksiyonun Tipi									
	TP	*TKO*	*TKR*	*TKA*	*TBA*	*TVR*	*O*	*TN*	*SP*	*BP*
Dermatofitik										
Trichophyton rubrum	X	X	X				X			
T. mentagrophytes	X	X	X	X			X			
T. tonsurans		X		X			X			
T. verrucosum		X		X	X					
T.equinum				X						
T. violaceum				X						
T. schoenleinii				X						
T. megnini							X			
Epidermophyton floccosum	X		X				X			
Microsporum canis		X		X						
M. audouinii				X						
Dermatofit Dışı										
Scopulariopsis brevicaulis							X			
Scytalidium türleri	X						X			
Malassezia türleri						X				
Candida albicans	X		X				X			
Aspergillus terreus							X			
Acromonium türleri							X			
Fusarium türleri							X			
Trichosporon türleri										X
Piedraia hortae									X	
Hortaea werneckii								X		

TP, tinea pedis; TKO, tinea korporis; TKR, tinea kruris; TKA, tines kapitis; TBA, tinea barbae; TVR, tinea versikolor; O, onikomikoz; TN, tine nigra; SP, siyah piedra; BP, beyaz piedra; X, enfeksiyon etkenleri.

kabarcıklarına benzeyen boş alanlar ("balpeteği" görünümü) oluşur (Şekil 71-12'ye bakınız). Dermatofitler H& E boyamada genelde görülebilir; ancak bunlar en iyi GMS ve PAS gibi mantarlar için özel olan boyalar ile görünürler (Şekil 71-13 ve Bölüm 69'a bakınız).

Ekoloji ve Epidemiyoloji

Dermatofitler doğal ortamlarına göre (1) jeofilik, (2) zoofilik ve (3) antropofilik olmak üzere üç farklı kategoriye ayrılırlar (Tablo 71-3'e bakınız). Jeofilik dermatofitler toprakta yaşar, insan ve hayvanlar için ara sıra patojendirler. Zoofilik dermatofitler normalde hayvanların kıl ve derilerinde parazitik yaşam sürerler, fakat insanlara bulaşabilirler. Antropofilik dermatofitler genellikle insanları enfekte eder ve kişiden kişiye doğrudan ya da dolaylı şekilde bulaşır. Bu sınıflandırma prognostik anlamda oldukça yararlıdır ve dermatofitozlarda etiyolojik etkeni identifiye etmenin önemini vurgular. Antropofilik olarak değerlendirilen dermatofit türleri kronik, tedavisi zor ve nispeten de inflamatuar olmayan enfeksiyonlar oluşturmaya eğilimlidir. Aksine, zoofilik ve jeofilik dermatofitler güçlü bir konak yanıtı oluşturma eğilimindedir ve oldukça inflamatuar

Klinik Olgu 71–1. Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Bir Konakta Dermatofitoz

Squeo ve ark. (J Am Acad Dermatol 39:379, 1998) onikomikoz ve kronik tinea pedisi bulunan ve sol topuğunun iç kısmında oluşan hassas nodüller nedeniyle hekime başvuran, 55 yaşındaki böbrek nakilli bir olgu tanımlamışlardır. Erkek hastanın daha sonra sağ ayak ve baldırında papüller ve nodüller ortaya çıkmıştır. Yapılan deri biyopsisinde, dermiste periyodik asit-Schiff (PAS) boyası pozitif, kalın duvarlı ve 2-6 µm çapında yuvarlak hücreler görülmüştür. Deri biyopsi kültüründe *Trichophyton rubrum* üremiştir. *Trichophyton rubrum* bağışıklık sistemi bozulmuş konaklarda invazif bir patojen olarak tanımlanmıştır. *Trichophyton rubrum* olarak kesin identifikasyonu yapılmadan önce, klinik görünümü, histopatolojisi ve erken evrede mantar kültüründe üreme olması, ayırıcı tanıda *Blastomyces dermatitidis*'i düşündürmüştür.

Klinik Olgu 71–2. Erişkin Bir Kadında Tinea Kapitis

Martin ve Elewski (J Am Acad Dermatol 49:S177, 2003) 2 yıldır kafa derisinde kaşıntılı, ağrılı ve pullanma gösteren döküntü ve saç kaybı yakınması olan 87 yaşında bir kadın tanımlamışlardır. Hastanın bu durumu nedeniyle önceden çok sayıda sistemik antibiyotik ve prednizon tedavileri uygulanmış, ancak başarılı olmamıştır. Sosyal durumuna ait öyküsünde, yakın geçmişte birkaç tane sokak kedisi edindiği ve bunları evinde tuttuğu dikkati çekmiştir. Fizik muayenede, kafa derisinin her tarafında çok sayıda püstülün olduğu ve beraberinde yaygın eritem, kabuklanma ve boyun bölgesine dek uzanan pullanmanın oluştuğu saptanmıştır. Saç kılları oldukça seyrekti ve belirgin olarak posterior servikal lenfadenopati vardı. Tırnaklarında çukurlaşmalar yoktu. Saçlı derinin Wood ışığı ile incelenmesinden olumsuz sonuçlar alınmıştır. Deri biyopsi örneği alınmış ve mantar, bakteri ve virüs kültürleri yapılmıştır. Bakteri kültüründe çok az sayıda *Enterecoccus* türü ürerken, virüs kültüründe üreme olmamıştır. Saçlı derinin biyopsi örneğinde endotriks tipte dermatofit enfeksiyonu saptanmıştır. Mantar kültüründe *Trichophyton tonsurans* üremiştir. Hasta grizeofulvin ve Selsun şampuan ile tedavi edilmiştir. İki hafta sonraki kontrol muayenesinde, hastada yeni saçların çıktığı ve püstüllü döküntüde bir düzelmenin olduğu görülmüştür. Klinik yanıtın çabuk görülmesi ve kültürde *T. tonsurans*'ın üremesi üzerine, grizeofulvin tedavisi 8 hafta boyunca sürdürülmüştür. Kalıcı alopesi olmaksızın saçlar yeniden normal şekilde uzamıştır. Alopesi şikayeti bulunan erişkinlerin, mantar kültürleri de dahil olmak üzere, tinea kapitis yönünden değerlendirilmesi gerekir.

seyreden ve tedaviye iyi yanıt veren lezyonlar oluştururlar. Bazı durumlarda bu enfeksiyonlar kendiliğinden iyileşebilir.

Dermatofitler tüm dünyada dağılım gösterir (Tablo 71-3'e bakınız) ve artrokonidyumların, hiflerin ya da bu elemanları içeren keratinli materyalin, enfekte bir konaktan enfekte olmamış duyarlı bir konağa aktarılması ile enfeksiyon oluşabilir. Dermatofitler pullanarak dökülen deri materyalinde ya da saç kılında uzun yıllar canlı kalabilir ve enfeksiyon ya doğrudan temas ya da cansız cisimler aracılığı ile bulaşabilir. Her iki cinsiyetten ve her yaştan bireyler dermatofitoza duyarlıdır; ancak, tinea kapitis daha çok ergenlik öncesi çocukların, tinea kruris ve tinea pedis ise esas olarak yetişkin erkeklerin hastalığıdır. Dermatofitozların, özellikle tropikal ve subtropikal bölgeler olmak üzere, tüm dünyada görülmesine rağmen, bazı dermatofit türleri coğrafik dağılımları ve insanlardaki virülansları açısından bireysel farklılıklar sergileyebilir (Tablo 71-3'e bakınız). Örneğin, tinea imbrikatanın etkeni olan *Trichophyton concentricum* Güney Pasifik adaları ve Asya'ya sınırlı iken, *T. tonsurans* ABD'de tinea kapitisin başlıca etkeni olarak *Microsporum audouinii*'nin yerini almıştır. Dermatofit enfeksiyonları genellikle endemiktir, ancak bazı özel koşullarda epidemik oransallıktan bahsedilebilir (örn., okul çocuklarında tinea capitis). Dünya genelinde, tüm dermatofitozların %80 ila %90'ından *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes* sorumludur.

Klinik Sendromlar

Dermatofitozlar, dermatofitin türü, inokülum büyüklüğü ve konağın bağışık durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilen ve oldukça geniş bir aralıkta kendini gösteren klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Tablo 71-1'de görüldüğü gibi, söz konusu herhangi bir hastalık tablosu birkaç farklı dermatofit türüyle meydana gelebilir.

Dermatofitozların klasik şekli "ringworm" olarak adlandırılan şekildir ve lezyonda pullanma gösteren inflamatuvar bir halka ile

Tablo 71-2. Dermatofitlerin In vitro ve In Vivo Karakteristik Özellikleri

Cins	In vitro		In vivo saç	
	Makrokonidyumlar	Mikrokonidyumlar	İnvazyon	Floresans[a]
Epidermophyton	Düzgün duvarlı, ikili veya üçlü kümeler halinde oluşur	Yok	BU	BU
Microsporum	Çok sayıda, büyük, kalın ve duvarları pürtüklü[b]	Nadir	Ektotriks	+/–[c]
Trichophyton	Nadir, düzgün ve ince duvarlı	Çok sayıda, yuvarlak, gözyaşı damlası veya kanca şeklinde[d]	Endotriks[e]	+/–[f]

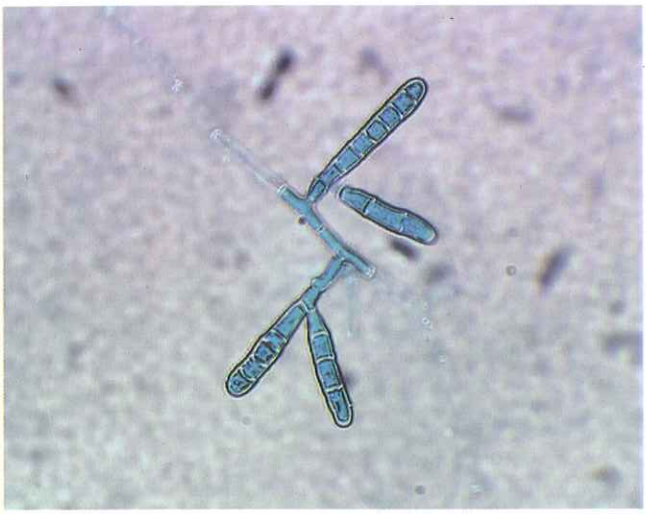
[a]*Wood lambası ile floresans verme özelliği.*
[b]*M. audouinii hariç.*
[c]*M. gypseum floresans vermez.*
[d]*T. schoenleinii hariç.*
[e]*T. verrucosum ektotriks; T. schoenleinii favik tipte enfeksiyon yapar.*
[f]*T. schoenleinii floresans verir.*
BU, burada uygulanmaz.

Tablo 71-3. Ekolojik Kaynaklarına Göre Dermatofitlerin Sınıflandırılması

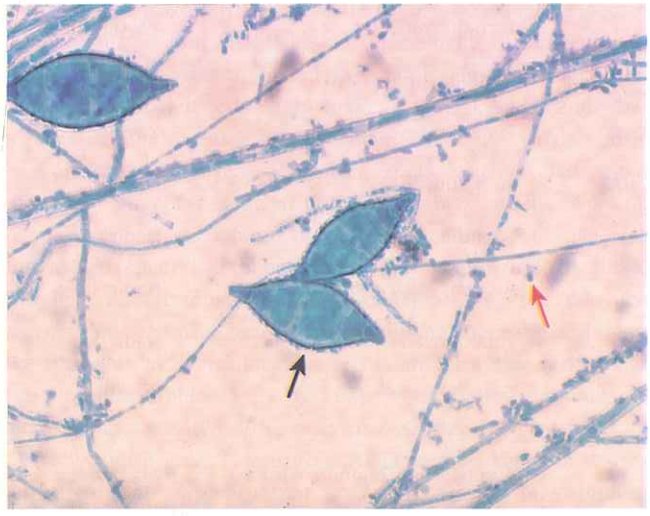
Ekolojik Kaynak	Tür	Ana Konaklar	Coğrafik Dağılım	Yaygınlığı
Antropofilik	*Epidermophyton floccosum*		Tüm dünyada	Yaygın
	Microsporum audouinii		Tüm dünyada	Yaygın
	M. ferrugineum		Afrika, Asya	Endemik
	Trichophyton concentricum		Asya, Pasifik Adaları	Endemik
	T. megnini		Avrupa, Afrika	Endemik
	T. mentagrophytes var. *interdigitale*		Tüm dünyada	Yaygın
	T. rubrum		Tüm dünyada	Yaygın
	T. schoenleinii		Avrupa, Afrika	Endemik
	T. soudanese		Afrika	Endemik
	T. tonsurans		Tüm dünyada	Yaygın
	T. violaceum		Avrupa, Afrika, Asya	Yaygın
Zoofilik	*Microsporum canis*	Kedi, köpek, at	Tüm dünyada	Yaygın
	M. gallinae	Kümes hayvanı	Tüm dünyada	Nadir
	M. nanum	Domuz	Tüm dünyada	Nadir
	M. persicolor	Tarla faresi	Avrupa, ABD	Nadir
	Trichophyton equinum	At	Tüm dünyada	Nadir
	T. mentagrophytes var. *mentagrophytes*	Kemirgen	Tüm dünyada	Yaygın
	var. *erinacei*	Kirpi	Avrupa, Yeni Zelanda, Afrika	Ara sıra
	var. *quinckeanum*	Fare	Tüm dünyada	Nadir
	T. simii	Maymun	Hindistan	Ara sıra
	T. verrucosum	İnek	Tüm dünyada	Yaygın
Jeofilik	*Microsporum gypseum*		Tüm dünyada	Ara sıra
	M. fulvum		Tüm dünyada	Ara sıra

Hiruma M, Yamaguchi H: Dermatophytes. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA [eds]: Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003'ten alınmıştır.

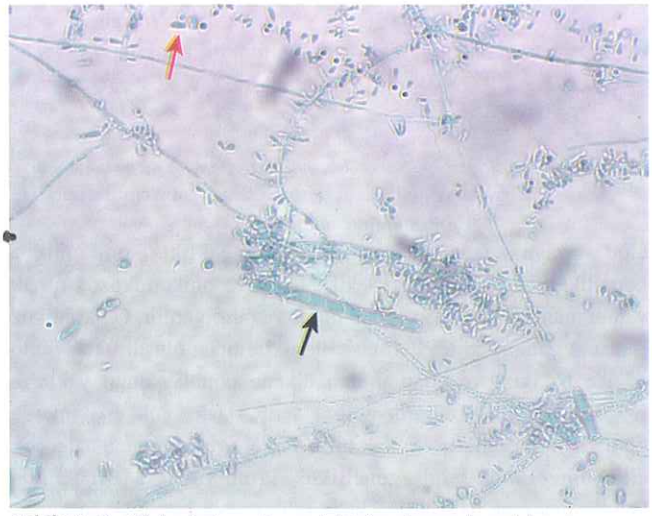
birlikte lezyonun merkezine doğru gittikçe azalan inflamasyon vardır. Saçlı alanlardaki tinealar deriden kabarık, yuvarlak ya da halka şeklindeki eritemli ve pullanma gösteren alopesi alanları (Şekil 71-14) veya daha yaygın dağılım gösteren papül, püstül, vezikül ve keriyonlar (saç kılı gövdesini tutan şiddetli inflamasyon) şeklinde görülür (Şekil 71-15). *M. canis*, *M. audouinii* ve *T. schoenleinii* gibi belirli türlerle enfekte olan saç kılları, bir Wood ışığına tutulduğunda sıklıkla sarı-yeşil renkte flöresans verirler (Tablo 71-2'ye bakınız). Normal derideki enfeksiyonlar çoğu zaman, orta alanda iyileşme gösteren ve etrafa doğru yayılan eritemli ve pullanmış lezyonlar şeklinde kendini gösterir. Ayak ve elde ortaya çıkan dermatofitozlarda sıklıkla onikomikoz komplikasyonu oluşabilir (Şekil 71-16) ve onikomikozda tırnak yatağı mantar tarafından işgale uğrar ve tahrip edilir. Onikomikoz (tinea unguium) çeşitli dermatofitler tarafından oluşturulur (Tablo 71-1'e bakınız) ve çoğu ılıman ülkede popülâsyonun yaklaşık %3'ünü etkilediği tahmin edilmektedir. Daha çok erişkinlerde görülen bir hastalıktır ve ayak tırnakları el tırnaklarından daha çok etkilenir. Enfeksiyon genellikle kroniktir ve tırnaklarda kalınlaşma, renk değişikliği, kabarıklık ve şekil bozukluğu oluşur (Şekil 71-16'ya bakınız). *T. rubrum* birçok ülkede en sık karşılaşılan etkendir. Onikomikozun tırnak çukurunun proksimal



Şekil 71–7. *Epidermophyton floccosum.* Laktofenol pamuk mavisi preparatında düzgün duvarlı makrokonidyumlar görülmektedir.



Şekil 71–8. *Microsporum canis.* Laktofenol pamuk mavisi preparatında duvarları pürtüklü makrokonidyumlar *(siyah ok)* ve mikrokonidyumlar *(kırmızı ok)* görülmektedir.



Şekil 71–9. *Trichophyton rubrum.* Laktofenol pamuk mavisi preparatında çok hücreli makrokonidyumlar *(siyah ok)* ile gözyaşı damlası ve kanca şeklindeki mikrokonidyumlar *(kırmızı ok)* görülmektedir.

Şekil 71–10. *Trichophyton mentagrophytes.* Laktofenol pamuk mavisi preparatında puro şeklindeki makrokonidyumlar *(siyah ok)* ve üzüm salkımı şeklinde kümelenmeler yapan mikrokonidyumlar görülmektedir *(kırmızı ok).*

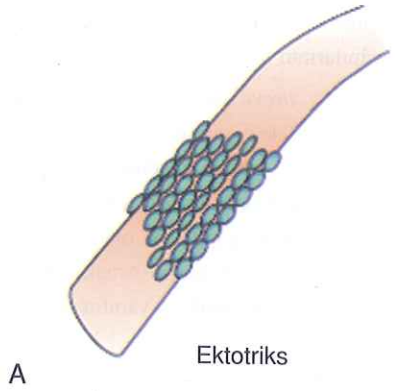
kısmından başlayan, tırnağın üst ve alt kısmını tutan ve hızla ilerleyen bir klinik şekli AIDS hastalarında görülür.

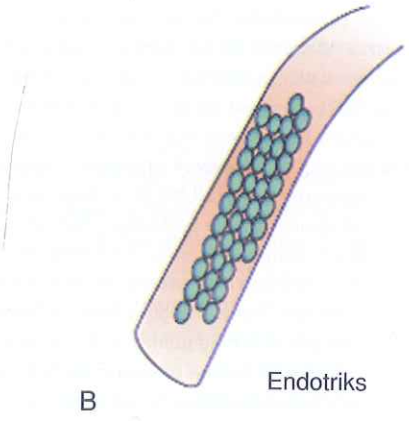
Laboratuvar Tanı

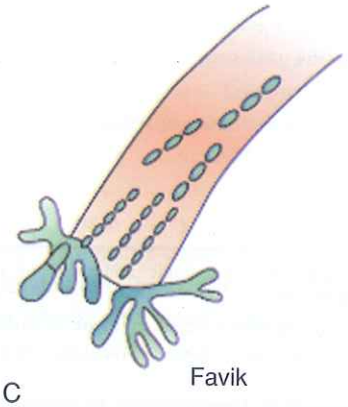
Dermatofitozların laboratuvar tanısı, deri, saç ve tırnak örneklerinin direkt mikroskop incelemesinde mantar hiflerinin gösterilmesine ve kültürde organizmaların izolasyonuna dayanır. Bir lam üzerine bir damla %10-%20'lik KOH konup örneklerle karıştırılarak preparat hazırlanır ve mikroskobik olarak incelenir. Deri ve tırnak kazıntıları ile saç örneklerinde, dermatofitler için karakteristik olan filamentöz yapıda hiyalen hifler görülebilir. Örneklerin mantar elemanları yönünden incelenmesinde, kalkoflor beyazı kullanıldığında çok başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Kültürler her zaman yararlıdır ve etkilenen bölgelerin kazınması ve elde edilen deri, saç ya da tırnak parçalarının,

Şekil 71–11. *Trichophyton tonsurans.* Laktofenol pamuk mavisi preparatında mikrokonidyumlar *(siyah ok)* görülmektedir.







Şekil 71–12. Saç kılı enfeksiyonlarının şematik olarak gösterilmesi: **A,** Ektotriks enfeksiyon; **B,** Endotriks enfeksiyon; **C,** Favik enfeksiyon.

antibiyotikli veya antibiyotiksiz Sabouraud agar veya dermatofit test besiyerleri gibi standart mikolojik besiyerlerine ekilmesiyle yapılır. Koloniler 7 ila 28 gün içerisinde gelişir. Bunların makroskobik ve mikroskobik görünümleri ile besin gereksinimleri identifikasyonda kullanılabilir.

Tedavi

Lokal olarak ortaya çıkan ve saçları ya da tırnakları etkilemeyen dermatofit enfeksiyonları, genel olarak topikal ilaçlarla etkin bir şekilde tedavi edilebilir; diğer tümü için ise oral tedavi gereklidir.

Şekil 71–13. Bir saç kılının gövdesini saran artrokonidyumlar. *M. canis* tarafından oluşturulan ektotriks saç enfeksiyonu (GMS-H&E, x160). *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

Şekil 71–14. *M. canis*'in oluşturduğu tinea capitis. *(Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA [eds]: Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003'ten alınmıştır.)*

Şekil 71–15. *T. verrucosum* tarafından oluşturulan tinea barbae. *(Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den alınmıştır.)*

Şekil 71–16. *T. rubrum* tarafından oluşturulan onikomikoz. *(Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA [eds]: Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003'ten alınmıştır.)*

Topikal ilaçlar azolleri (mikonazol, klotrimazol, ekonazol, tiyokonazol ve itrakonazol), terbinafini ve haloprogini içerir. Dermatofitoz için bir diğer tedavi seçeneği Whitfield pomadıdır (benzoik ve salisilik asitler), ancak alınan yanıtlar, özgül antifungal etkinlik gösteren ilaçlara göre genel olarak daha yavaştır.

Dermatofitlere karşı sistemik etki gösteren oral antifungal ilaçlar, grizeofulvin, itrakonazol, flukonazol ve terbinafindir. Azoller ve terbinafin, özellikle onikomikoz tedavisinde, grizeofulvine göre daha hızlı ve daha geniş bir etkinlik sergilerler.

Dermatofit Dışı Mantarların Neden Olduğu Onikomikoz

Dermatofit dışı bazı küf mantarlarının yanı sıra, *Candida* türleri de tırnak enfeksiyonları ile ilişkilidir (Tablo 71-1'e bakınız). Bu organizmalar arasında *Scopulariopsis brevicaulis, Scytalidium dimidiatum* ve *S. hyalinum* ile birlikte, içlerinde *Aspergillus, Fusarium* ve *Candida* türlerinin de yer aldığı diğer çeşitli mantarlar bulunmaktadır. Bu organizmalar arasında, *S. brevicaulis* ve *Scytalidium* türlerinin tırnak patojenleri olduğu kanıtlanmıştır. Diğer mantarlar da kuşkusuz tırnak patolojisinin etkeni olabilirler; ancak, bu organizmaların ürediği tırnak kültürlerinin değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır, çünkü bunlar sadece anormal tırnak örneğindeki saprofitik kolonizasyonu yansıtabilirler. Bu mantarların etiyolojik rolünün saptanmasında kullanılan ölçütler, birden fazla örnekte izolasyon yapılması ve tırnak örneğinin mikroskobik incelemesinde anormal hifler ya da konidyum yapılarının bulunmasıdır.

Scopulariopsis brevicaulis, Scytalidium dimidiatum ve *S. hyalinum*'a bağlı enfeksiyonların tedavisindeki güçlük oldukça iyi bilinmektedir, çünkü bunlar genelde antifungallerin hiçbirisine duyarlı değildir. Enfekte tırnakların cerrahi olarak kısmen çıkartılması ile birlikte yapılacak olan oral itrakonazol ya da terbinafin veya %5'lik amorolfin tırnak cilası ya da Whitfield pomadı ile yoğun tedavi, klinik bir yanıtın elde edilmesinde yararlı olabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Tıp öğrencisi olan Darrell 24 yaşındadır ve Delbert isimli yeni buldog köpeğini çok sevmektedir. Darrell, çok kısa bir süre önce, mahalledeki "özensiz" damızlık köpek yetiştiricisinden Delbert'i satın almıştır. Darrell sık olarak Delbert'i kucaklayarak ağız ve burnundan "öpmekte" ve Delbert de bunun ardından bir ikramın geleceğini bildiği için bu davranıştan hoşlanmaktadır. Gururla bir köpeğe sahip olmanın ve "kucaklayarak öpmelerin" üzerinden yaklaşık üç ay geçtikten sonra, Darrell bıyığının kaşınmaya başladığını ve üst dudağının şişmeye başladığını fark etmiştir. Bir haftayı geçen bir zaman diliminden sonra, üst dudağı şiş ve irinli bir hal almış ve bıyığının seyrek kılları arasında küçük püstüllü alanlar belirmeye başlamıştır. Benzer değişiklikler, Delbert'in ağız ve burun çevresinde de görünür hale gelmiştir. Bu durumdan endişe duyan Darrell, Delbert'i hemen bir veteriner hekime götürmüştür. Veteriner hekim bu ikiliye bir bakış atmış, Delbert için bir reçete yazmış ve Darrell'e bir dermatoloğa görünmesi gerektiğini söylemiştir.

1. Darrell ve Delbert'in sıkıntılarının olası nedeni nelerdir? Konuya spesifik yaklaşınız.
2. Tanıyı nasıl koyardınız?
3. Bu enfeksiyonu nasıl tedavi ederdiniz?
4. Kim kime neyi verdi?

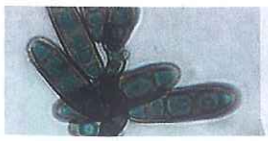
Kaynakça

Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987.

Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Hiruma M, Yamaguchi H: Dermatophytes. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Summerbell RC, et al: Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, and other agents of superficial mycoses. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.



72

Subkütanöz Mikozlar

Çeviren: Ayşe Kalkancı

Patojen mantarların birçoğu oluşturdukları hastalığın bir parçası olarak subkütanöz lezyonlar oluşturabilir. Bununla birlikte belirli mantarlar, çoğunlukla travma yoluyla deriden geçerek, dermisin daha derin katmanlarına, subkütanöz dokulara ve kemiklere yerleşebilme özelliğine sahiptir. Bu mantarların oluşturdukları hastalıklar eninde sonunda deri yüzeyinde lezyonlar şeklinde kendini gösterebilmelerine rağmen, uzak organlara nadiren yayılım gösterirler. Genel olarak klinik tablo kronik ve sinsidir, enfeksiyon bir kez yerleşti mi antifungal tedavinin bir çoğuna direnç gösterir. Subkütanöz mantar enfeksiyonlarının başlıcaları; lenfokütanöz sporotrikoz, kromoblastomikoz, ömikotik miçetom, subkütanöz zigomikoz ve subkütanöz feohifomikozdur. Subkütanöz mantar ya da mantar benzeri tablo olarak değerlendirilebilecek olan diğer hastalıklardan lobomikoz ve rinosporidiyoz, bu bölümden ayrı olarak Bölüm 75'te tartışılacaktır.

Lenfokütanöz sporotrikoz sadece *Sporothrix schenckii*'nin oluşturduğu bir klinik tablo iken, diğer subkütanöz mikozlar birden fazla mantar tarafından oluşturulan klinik tablolardır (Tablo 72-1). Subkütanöz mikoz etkenlerinin genel olarak patojenik potansiyellerinin düşük olduğu kabul edilir. Bu etkenler çoğunlukla toprak, ahşap yüzey ve çürüyen bitkilerden izole edilmektedir. Etkenlere maruz kalma çoğu zaman meslekle ya da hobiler ile ilişkilidir (örn., bahçe işleri, odun toplama). Enfekte kişilerde genel olarak altta yatan bağışık yetmezlik durumu bulunmaz.

Lenfokütanöz Sporotrikoz
(Klinik Olgu 72-1)

Lenfokütanöz sporotrikoz *Sporothrix schenckii* tarafından oluşturulur. Etken, toprak ve çürüyen bitkilerde yaygın biçimde bulunan dimorfik bir mantardır. Bu organizmanın oluşturduğu enfeksiyon kroniktir ve enfeksiyonun özelliği de, inokülasyonun ilk gerçekleştiği bölgeyi drene eden lenfatikler boyunca, nodüllerin ve ülseratif lezyonların oluşmasıdır (Şekil 72-1). Kemik, göz, akciğerler ve santral sinir sistemi gibi diğer bölgelere yayılım son derece nadirdir (bütün olguların %1'inden az) ve daha detaylı tartışılmayacaktır. *S. schenckii* oda ısısında bir küf (Şekil 72-2) olarak ürerken, 37° C ve dokularda pleomorfik bir mayadır (Şekil 72-3; Tablo 72-1'e bakınız).

Morfoloji

S. schenckii ısıya bağlı dimorfiktir. Miçel şekline ait kültürler hızlı ürer ve buruşuk bir membrana benzeyen yüzeyin rengi zamanla ten rengi, kahverengi veya siyah olur. Küf formu, mikroskopik olarak dar, hiyalen ve septumlu hiflerden oluşur ve bu hiflerin oluşturduğu çok sayıdaki oval konidyumlar (2 x 3 µm ila 3 x 6 µm boyutlarında) ya ince sterigmatalar üzerinde ya da bir rozet veya "papatya yaprağı" şeklindeki oluşumların içinde bulunur (Şekil 72-22'ye bakınız). Maya formu ise 2-10 µm çapında, tek veya çoklu (nadiren) tomurcuk içeren, yuvarlak, oval veya uzamış biçimdeki ("puro şeklinde") maya benzeri hücrelerden oluşur (Tablo 72-1 ve Şekil 72-3'e bakınız). Bu yapı *S. schenckii*'nin "doku fazı" olmasına rağmen, maya şekilleri dokunun histopatolojik incelemesinde nadiren görülür.

Epidemiyoloji

Sporotrikoz genellikle sporadiktir ve sıcak iklimlerde daha çok görülür. Günümüzde endemik olduğu bilinen başlıca bölgeler Japonya ile Kuzey ve Güney Amerika'dadır. Özellikle Meksika, Brezilya, Uruguay, Peru ve Kolombiya'da endemiktir. Ormanda çalışma, madencilik ve odun toplama ile ilişkili enfeksiyon salgınları ortaya çıkmıştır. Enfeksiyon klasik olarak, mantarın bulaştığı toprak, sebze ya da diğer organik maddelerin travmatik inokülasyonu ile ilişkilidir. Hayvanlardan bulaş armadillo avcılarında ve enfekte kediler ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Brezilya'nın Rio de Janeiro şehrinde, 1998 ve 2001 yılları arasında, kedilerden bulaşan ve 178 hastayı ilgilendiren büyük bir sporotrikoz salgını bildirilmiştir.

Klinik Sendromlar

Lenfanjit şeklinde seyreden sporotrikoz, klasik olarak, bir ekstremitede meydana gelen lokal travmanın ardından ortaya çıkar. Enfeksiyonun başladığı bölge küçük bir nodül şeklinde görünür ve ülserleşebilir. Sekonder lenfatik nodüller, ilk lezyonun

Tablo 72-1. Subkütanöz Mikozların Sık Görülen Etkenleri

Hastalık	Etken(ler)	Dokudaki Tipik Morfoloji	Normal Konak Yanıtı
Sporotrikoz	*Sporothrix schenckii*	Pleomorfik, yuvarlak ya da oval veya puro şeklinde, tek veya çok tomurcuklu (nadir) 20-10 µm çapındaki mayalar Şekil 72-3'e bakınız	Süpüratif ve granülomatöz reaksiyon karışık şekilde, Splendore-Hoeppli maddesi mantarın çevresini sarar (asteroid cisim) Şekil 72-4'e bakınız
Kromoblastomikoz	*Cladophialophora* (*Cladosporium*) *carrionii* *Fonsecaea compacta* *F. pedrosoi* *Phialophora verrucosa* *Rhinocladiella* *Exophiala* türleri	İri, 6-12 µm çapında, yuvarlak, kalın duvarlı, bir veya iki düzlem boyunca septumlaşma gösteren kahverengi muriform hücreler (sklerotik cisimler); pigmentli hifler bulunabilir Şekil 72-6'ya bakınız	Süpüratif ve granülomatöz reaksiyon karışık şekilde, Psödoepitelyomatöz hiperplazi
Ömikotik miçetom	*Phaeoacremonium* türleri *Fusarium* türleri *Aspergillus nidulans* *Scedosporium apiospermum* *Madurella* türleri *Exophiala jeanselmei* ve diğerleri	Çapları 0,2 ile birkaç mm arasında değişen granüller, geniş (2-6 µm), hiyalen (soluk granüller) veya esmer (siyah granüller) septumlu hiflerden oluşurlar, bu hifler dallanır ve klamidokonidyumlar oluşturur	Süpüratif reaksiyonla birlikte çok sayıda apse, fibroz ve sinüs kanalları; Splendore-Hoeppli maddesi
Subkütanöz zigomikoz	*Basidiobolus ranarum* (*haptosporus*) *Conidiobolus coronatus*	Kısa, zayıf boyanan hif parçaları, 6-25 µm genişlikte, kenarları paralel seyir göstermez, nadiren septumlu hifler, rastgele dallanmalar Şekil 72-10'a bakınız	Eozinofilik apseler ve granülasyon dokusu, hiflerin etrafında Splendore-Hoeppli maddesi
Subkütanöz feohifomikoz	*Exophiala jeanselmei* *Wangiella dermatitidis* *Bipolaris* türleri *Alternaria* türleri *Chaetomium* türleri *Curvularia* türleri *Phialophora* türleri ve diğerleri	Pigmentli (kahverengi) hifler, 2-6 µm eninde, dallanır veya dallanma göstermez, septumlaşmanın belirgin olduğu bölgelerde sıklıkla boğumlanma gösterir, maya şekilleri ve klamidokonidyumlar bulunabilir Şekil 72-11'e bakınız	Subkütanöz kistik veya sert granülomlar; üstteki epidermis nadiren etkilenir

Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den uyarlanmıştır.

görülmesinden sonraki yaklaşık 2 hafta içinde ortaya çıkar ve ilk lezyonun lenfatik drenaj yolu boyunca, proksimale doğru doğrusal bir hatta zincir gibi seyreden, ağrısız subkütanöz nodüllerden oluşur (Şekil 72-1'e bakınız). Zamanla bu nodüller ülserleşebilir ve cerahat akar. İlk kütanöz lezyonlar lenfanjit şeklinde yayılım olmaksızın "sabit" kalabilirler. Klinik olarak bu lezyonlar nodüler, verrüköz veya ülseratif görünümde olabilir. Lezyonlar makroskobik olarak, skuamöz hücreli karsinom gibi kötü huylu bir oluşuma benzeyebilir. Mikobakteri ve nokardiya enfeksiyonları gibi lenfanjit ve ülseratif lezyonlar oluşturan diğer enfeksiyon nedenlerinin varlığı dışlanmalıdır.

Laboratuvar Tanı

Kesin tanı için genellikle enfekte cerahat veya dokunun kültürü gereklidir. *S. schenckii* çeşitli mikolojik besiyerlerinde 2-5 gün içinde ürer, 35°C'de tomurcuklu maya, 25°C'de ise küf şeklinde görünür (Şekil 72-2 ve Şekil 72-3'e bakınız). Laboratuvar olarak etkenin doğrulanması, miçelyal üremenin 37° C'de pasajı yapılarak maya formuna dönüştürülmesi veya immünolojik olarak ekzoantijen testinin kullanılması ile yapılabilir. Organizmalar dokuda 2-10 µm boyundaki tomurcuklanan pleomorfik bir maya hücresi şeklindedir (Şekil 72-3'e bakınız), ancak bu şekil insan lezyonlarında nadiren gözlenir. Maya hücrelerini kuşatan Splendore-Hoeppli maddesinin (asteroid cisim) görülmesi yararlı olabilir (Şekil 72-4), fakat bu yapı diğer enfeksiyon tiplerinde de görülür (Tablo 72-1'e bakınız).

Tedavi

Lenfokütanöz sporotrikozun klasik tedavisi, potasyum iyodürün doymuş solüsyonunun ağızdan verilmesidir. Bu tedavinin etkili ve düşük maliyetli olması, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bunun

Klinik Olgu 72–1. Sporotrikoz

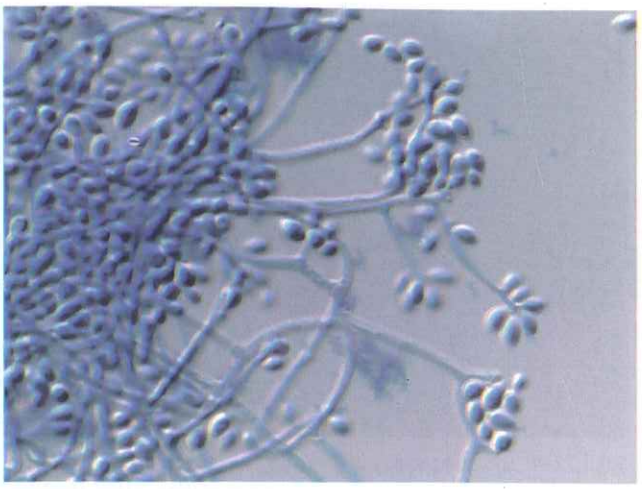
Haddad ve arkadaşları (Med Mycol 40:425, 2002) balık dikeni ile yaralanma sonrası gelişen bir lenfanjitik sporotrikoz olgusu tanımlamışlardır. Erkek olan hastanın 18 yaşında bir balıkçı olduğu, Sao Paulo'nun kırsal kesiminde yaşadığı ve işi sırasında ağdaki bir balığın sırt dikenlerinin sol elinin üçüncü parmağına batmasıyla yaralandığı bildirilmiştir. Bunun ardından yaralanma bölgesinin çevresinde şişkinlik, ülserleşme, ağrı ve pürülan akıntı gelişmiştir. Birinci basamak hekimi lezyonu piyojenik bir bakteri enfeksiyonu olarak değerlendirmiş ve 7 günlük oral tetrasiklin tedavisi vermiştir. Hiç iyileşme olmayınca tedavi sefaleksin ile değiştirilmiş, ama yine benzer sonuçlar alınmıştır.

Kazadan 15 gün sonraki muayenede, hastanın sol elinin sırtında ve kolunda sızıntılı bir ülser ve nodüller gözlenmiş ve yukarı doğru seyir gösteren nodüler bir lenfanjitik tablo oluşmuştur. Ön tanı olarak bölgesel lenfanjitik sporotrikoz, sporotrikoz benzeri layşmanyoz ve atipik mikobakteriyoz (*Mycobacterium marinum*) düşünülmüştür. Lezyondan alınan örneğin histopatolojik incelemesinde, kronik ülserli bir granülomatöz inflamasyon ve intraepidermal mikroapseler görülmüştür. Aside dirençli bakteriler veya mantar elemanları bulunmamıştır. Biyopsi örneğinin Sabouraud agara yapılan kültüründe, konidyoforların ucunda konidyumların bir rozet şeklinde dizildiği, septumlu ve ince hifleri olan bir küf üretilmiş ve bu görünüm *Sporothrix schenckii* ile uyumlu bulunmuştur. Deri içine uygulanan sporotrikin reaksiyonu da pozitif bulunmuştur. Hasta oral potasyum iyodür ile tedavi edilmiş ve 2 aylık tedaviyle klinik düzelme sağlanmıştır.

Bu olgunun kliniği sporotrikoz için klasiktir, ancak sıra dışı olan enfeksiyonun kaynağıdır (balık dikeni). *Mycobacterium marinum* enfeksiyonu-nun balıkçılarda ve su bilimcilerde daha sık görülmesine rağmen, bu işçilerde balıkla temastan kaynaklanan yaralanmalardan sonra yukarı seyirli lenfanjitik tablo sergileyen lezyonlar görüldüğünde sporotrikoz akla getirilmelidir.

tercih edilen bir tedavi seçeneği olmasını sağlar. Ancak bu tedavi 3-4 haftayı geçecek bir sürede her gün uygulanmalıdır ve sık görülen yan etkileri (bulantı, tükürük bezi büyümesi) vardır. İtrakonazolün düşük dozlarda güvenli ve oldukça etkili olduğu gösterilmiştir ve halen tercih edilen tedavi seçeneğidir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalara daha yüksek bir dozda itrakonazol, terbinafin veya potasyum iyodür verilebilir. Flukonazol sadece

Şekil 72–1. Sporotrikozun klasik lenfokütanöz şeklinde, koldaki lenfatik drenaj boyunca subkütanöz nodüllerden oluşan bir zincir görülmektedir. (*Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987*'den alınmıştır.)

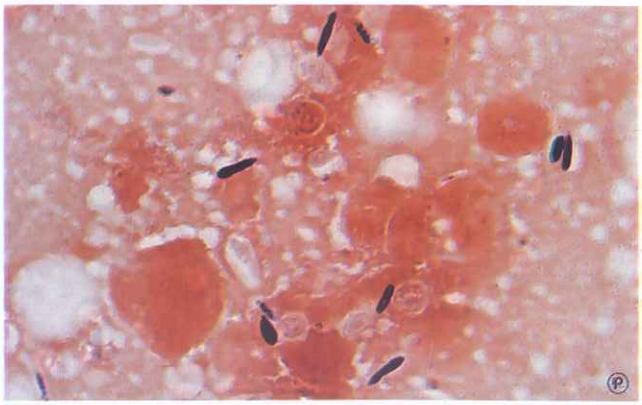


Şekil 72–2. *Sporothrix schenckii*'nin küf fazı.

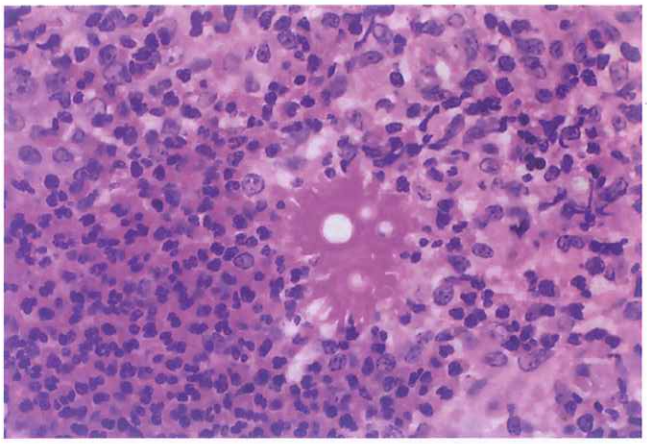
hasta bu ilaçlara katlanamazsa kullanılmalıdır. Kendiliğinden iyileşme nadirdir, fakat Brezilya'da bildirilen 178 olgunun 13'ünde görülmüştür. Lokal ısı uygulamasının da etkili olduğu gösterilmiştir.

Kromoblastomikoz (Klinik Olgu 72-2)

Kromoblastomikoz (kromomikoz) deri ve deri altı dokuları tutan, kronik bir mantar enfeksiyonudur. Yavaş gelişen verrüköz nodül veya plakların oluşması tipiktir (Şekil 72-5). Kromoblastomikoz sıcak ve nemli çevrenin bulunduğu tropik bölgelerde daha çok görülür. Bu bölgelerde koruyucu ayakkabı ve giysilerin giyilmemesi de, mantarla enfekte olmuş toprak veya organik maddelerin direkt inokülasyonuna karşı bireyleri yatkın hale getirir. Kromoblastomikoz oluşumuyla en sık ilişkili olan organizmalar, *Fonsecaea*, *Cladosporium*, *Exophiala*, *Cladophialophora*, *Rhinocladiella* ve *Phialophora* cinslerine ait pigmentli (esmer) mantarlardır (Tablo 72-1'e bakınız).



Şekil 72–3. *Sporothrix schenckii*'nin dokudaki maya fazı (Gram boyama, x1000). (*Marler LM, et al: Mycology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004*'ten alınmıştır.)



Şekil 72–4. Sporotrikozdaki asteroid cisim. Yuvarlak maya benzeri hücreler Splendore-Hoeppli maddesiyle çevrilmiştir (H&E, x160). (*Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997*'den alınmıştır.)

Şekil 72–5. Ayak ve bacakta kromoblastomikoz. (*Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997*'den alınmıştır.)

Morfoloji

Kromoblastomikoz oluşturan mantarların hepsi esmer (doğal olarak pigmentli) küflerdir, fakat morfolojik olarak çeşitlilik gösterirler. Bunların çoğu, kültürde üretildiklerinde, bazı farklı şekiller oluşturabilme yeteneği sergilerler. Örneğin, *Exophiala* türleri küf şeklinde üreyebilir, **annelid** denilen ve konidyumlar taşıyan hücreler oluştururlar. Aynı zamanda, yeni izole edilen kolonilerde görünebilen maya benzeri bir şekil de oluştururlar. Bu organizmaların temel yapısının pigment içeren septumlu bir küf olmasına rağmen, kültürde sergilenen farklı sporülasyon mekanizmaları özgül identifikasyonu güçleştirir.

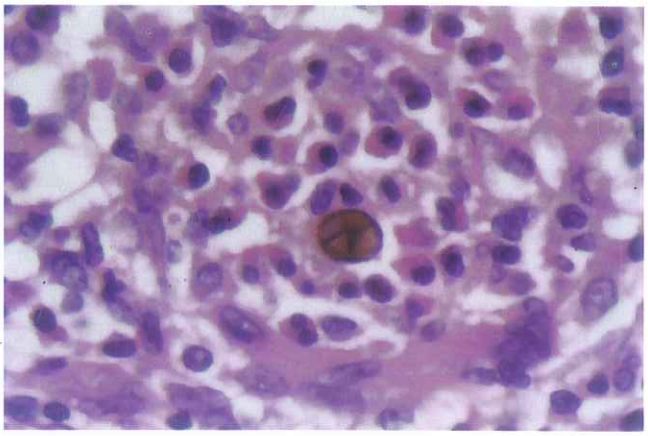
Kültürde gözlenen morfolojik farklılıkların aksine, kromoblastomikoz oluşturan mantarların hepsi dokuda tipik olarak, hücre duvarlarındaki melanin nedeniyle kestane renginde olan müriform hücreler (sklerotik cisimler, Medlar cisimleri) oluştururlar (Şekil 72-6; Tablo 72-1'e bakınız). Muriform hücreler iç kısımlarında oluşan septumlaşma ile bölünürler ve bu nedenle aynı veya farklı düzlemlerde, dikey ve yatay çizgili hücreler gibi görünürler (Şekil 72-6'e bakınız). Muriform hücrelere ilave olarak, pigmentli hifler de bulunabilir. Mantar hücreleri dokuda serbest olarak bulunabilir, ancak çoğu zaman makrofajların veya dev hücrelerin içinde yer alırlar.

Klinik Olgu 72–2. Kromoblastomikoz

Marques ve ark.ları (Med Mycol 42:261, 2004) koyu renkte kaşıntılı deri lezyonları tarif eden, 52 yaşında, Brezilya'lı bir çiftçi tanımlamışlardır. Hastada sorun 2 yıl önce başlamış ve o zamandan beri de yavaşça ilerleme göstermişti. Hasta bir travmanın farkında değildi, ancak sol kolundaki bir böcek ısırığını hatırlamıştı. Bu bölgede gelişen lezyon başlangıçta küçük, deriden kabarık ve eritemli bir papül şeklindeydi. Daha sonra, sol bacakta yeni lezyonlar belirmiş, son zamanlarda da alnında ve yüzün sol tarafında görülmüştü. Fizik muayenede yüz, kol ve bacağın farklı taraflarında yerleşmiş, geniş pullu plaklar şeklindeki lezyonlar gözlenmişti. Lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinin KOH ile yapılan direk incelemesinde, çok sayıda, pigmentli, bilateral olarak bölünen ve yuvarlak sklerotik hücreler (Medlar cisimleri) görülmüş ve böylece kromoblastomikozun klinik tanısı doğrulanmıştır. Biyopsilerin kültürlerinde koyu pigmentli bir küf mantarı üremiş ve tipik konidyum oluşumuna dayanılarak *Rhinocladiella aquaspersa* olarak identifiye edilmiştir. Lezyonlar ketokonazol tedavisi ile düzelmiş ve kaşıntı şikâyeti azalmıştır. Ne yazık ki hasta izlenememiştir. *R. aquaspersa*'nın neden olduğu kromoblastomikoz nispeten nadirdir. Dahası, bu olgu lezyonların üç ayrı anatomik bölgeye dağılmış olması nedeniyle de sıra dışıdır. Özellikle lezyonların yüzde oluşması çok olağan değildir.

Epidemiyoloji

Kromoblastomikoz genellikle tropikal bölgelerin kırsal kesimlerinde çalışan bireyleri etkiler. Etiyolojik ajanlar odunsu bitkilerde ve toprakta bulunurlar. Enfeksiyonların çoğu erkeklerde görülür ve büyük olasılıkla meslekle ilgili maruziyete bağlı olarak kol ve bacaklarda ortaya çıkar. Enfeksiyonun görüldüğü diğer vücut bölgeleri omuzlar, boyun, gövde, kalçalar, yüz ve kulaklardır. Bölgesel iklim koşulları farklı enfeksiyonların ve



Şekil 72–6. Kromoblastomikozda gözlenen kahverengi pigmentli müriform hücre, diğer adıyla Medlar cismi (H&E, x250). (*Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997*'den alınmıştır.)

farklı etiyolojik ajanların dağılımını etkileyebilir. Örneğin, Madagaskar'da, yoğun yağış alan (200-300 cm/yıl) bölgelerde *Fonsecaea pedrosoi* ile oluşan enfeksiyonlar görülür iken, aynı adadaki az yağış alan (50-60 cm/yıl) bölgelerde *Cladophialophora carrionii* ile oluşan enfeksiyonlar ortaya çıkar. Tüm Amerika kıtasında kromoblastomikozun başlıca etkeni *F. pedrosi*'dir ve lezyonlar çok sıklıkla alt ekstremitelerde ortaya çıkar. Aksine Avustralya'da en sık gözlenen etken *C. carrionii*'dir ve lezyonlar daha çok üst ekstremitelerde ve özellikle de ellerde ortaya çıkar. Kişiden kişiye bulaş bildirilmemiştir.

Klinik Sendromlar

Kromoblastomikoz kronik, kaşıntılı, ilerleyici, ağrısız ve tedaviye dirençli olma eğilimindedir. Çoğu durumda, enfeksiyon iyice yerleşene kadar hastalar ortaya çıkmazlar. İlk oluşan lezyonlar küçük, siğil benzeri papüllerdir ve genellikle çok yavaş büyürler. Hastalığın, siğil benzeri lezyonlardan düz plaklara kadar değişen farklı morfolojik şekilleri vardır. Yerleşik enfeksiyonlar genellikle aynı bölgede kümeleşme gösteren, çok sayıda, büyük, siğilimsi ve "karnabahara benzeyen" oluşumlar şeklinde görünür (Şekil 72-5'e bakınız). Hastalarda otoinokülasyona bağlı olarak uydu lezyonlar oluşabilir. Plak benzeri lezyonlar büyüdükçe ortalarında sıklıkla skarlaşma gösterirler. Ülserleşme ve kist oluşumu da görülebilir. Büyük lezyonlar hiperkeratotiktir, uzuvlar fibroz ve sekonder lenf ödeme bağlı olarak biçimsiz görünürler (Şekil 72-5'e bakınız). Sekonder bakteri enfeksiyonu da gelişebilir ve bölgesel lenfadenit, lenf tıkanması ve en sonunda da elefantiyaz gelişimine katkıda bulunur.

Laboratuvar Tanı

Klinik görünüm (Şekil 72-5'e bakınız), kestane rengindeki müriform hücrelere ait histopatolojik bulgular (Şekil 72-6'ya bakınız) ve etken olan mantarlardan birinin kültürden izolasyonu (Tablo 72-1'e bakınız) tanıyı doğrular. Küçük siyah noktaların gözlendiği siğil benzeri lezyonların yüzeyinden yapılan kazıntı örneklerinden, %20'lik KOH ile preparat hazırlandığında tipik hücreler görülebilir. H&E ile boyanan (Bölüm 69'a bakınız) biyopsi örneklerinde de, epidermiste veya makrofaj ve dev hücreler içeren mikroapseler içinde bulunan organizmalar görülür. İnflamatuvar reaksiyon hem süpüratif hem de granülomatözdür ve buna dermal fibroz ve psödoepiteliyomatöz hiperplazi eşlik eder. İdentifikasyonları zor olabilse de, organizmalar lezyonlardan kolayca üretilir. Kromoblastomikoz için serolojik testler bulunmamaktadır.

Tedavi

Özgül antifungal kullanılarak yapılan tedavi genellikle etkili değildir. Nedeni de, hasta ortaya çıktığında enfeksiyonun ileri evrede olmasıdır. En etkili gibi görünen ilaçlar itrakonazol ve terbinafindir. Son zamanlarda, posakonazol iddiasız ama başarılı şekilde kullanılmıştır. Bu ilaçlar inatçı olgularda sıklıkla flusitozin ile birlikte kullanılır. Tedaviye yanıtı arttırmak için, antifungal ilaçlar uygulanmadan önce büyük lezyonları küçültmek amacıyla, sıklıkla bölgesel ısı uygulaması veya kriyoterapi yapılır. Skar dokusunda nükslerin gelişme riski olduğundan cerrahi uygulanmaz. Uzun süredir var olan lezyonlarda skuamöz hücreli karsinomlar gelişebilir. Bu komplikasyonu dışlamak için, üzerinde atipik alanlar veya etimsi oluşumlar bulunan uzun süreli lezyonlardan biyopsi örnekleri alınmalıdır.

Ömikotik Miçetom

Aerobik aktinomiçetler (bakteriler) tarafından oluşturulan aktinomikotik miçetomların aksine, ömikotik miçetomlar gerçek mantarlar tarafından oluşturulur. Bu bölümde sadece ömikotik miçetomlar anlatılacaktır.

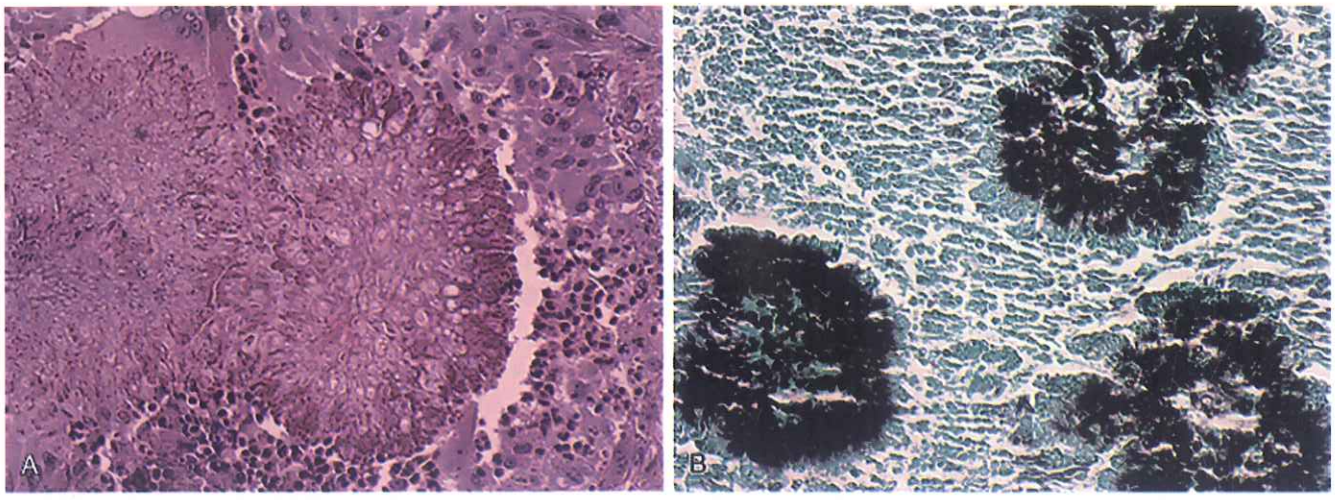
Kromoblastomikozda olduğu gibi, ömikotik miçetomların çoğu tropikal bölgelerde görülür. Miçetom klinik olarak deri ve deri altı dokuları içine alan, bölgesel, kronik ve granülomatöz bir enfeksiyon süreci olarak tanımlanır. Hastalığın tipik özelliği, **granül** olarak bilinen iri yapıdaki mantar hif yığınlarının oluşması ve bunları içeren apselerin ve çok sayıda granülomun ortaya çıkmasıdır. Bu granüller, iç ve dış yapıda belirgin modifikasyonlara sahip olan hücreler içerir. Bu modifikasyonlar, hücre duvarının iki katına çıkmasından, hücre dışı alanda çimento benzeri sert bir yapının oluşumuna kadar kendini gösterebilir. Apseler deri yoluyla dışa doğru drene olurlar, sıklıkla granüller de bu şekilde dışarı atılır. Bu olay oldukça geniş kapsamlı; kas, fasya ve kemiklerin yıkımı ile de deforme edici olabilir. Ömikotik miçetom etkenleri *Phaeoacremonium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Madurella*, *Exophiala*, *Pyrenochaeta*, *Leptosphaeria* ve *Scedosporium* türlerini içine alan geniş bir mantar grubudur (Tablo 72-1'e bakınız).

Morfoloji

Ömikotik miçetomların granülleri, eni 2-6 µm veya daha geniş olan septumlu mantar hiflerinden oluşmuştur. Etiyolojik etkene bağlı olarak, granüller ya esmer (siyah granül) ya da hiyalendir (soluk veya beyaz granül) (Şekil 72-7). Hifler çoğunlukla deforme olmuştur, şekil ve büyüklükleri tuhaftır. Büyük, yuvarlak ve kalın duvarlı klamidokonidyumlar sıklıkla bulunur. Hifler çimento benzeri şekilsiz bir yapının içine gömülmüş olabilir. Splendore-Hoeppli materyali, granül periferindeki miçelyal elemanların arasında sıklıkla ara bağlantılar oluşturur. Ömikotik granüller morfolojik özelliklerine (septumlu hifler ve klamidokonidyumlara karşılık dallanan filamanlar) ve boyanma karakterlerine (PAS ve GMS pozitif hiflere karşılık gram-pozitif tespih görünümlü basiller) dayanarak aktinomikotik granüllerden ayrılırlar (Bölüm 69'a bakınız). Söz konusu mantarın (veya aktinomiçetin) kesin identifikasyonu için kültür genellikle gereklidir.

Epidemiyoloji

Miçetomlar esas olarak az yağış alan tropikal bölgelerde görülür. Ömikotik miçetomlar en çok Afrika ve Güney Asya'da görülmekle



Şekil 72–7. A, *Curvularia geniculata*'nın miçetom granülü. B, Çimento benzeri madde içine gömülü bulunan sıkı esmer hifler ve klamidokonidyumlar.

birlikte, Brezilya, Venezüella ve Orta Doğu'da da görülebilirler. Bütün hastalar etiyolojik ajanı, deride meydana gelen travma yoluyla, doğadaki kaynaklardan temasın olduğu vücut bölgelerine alarak enfekte olurlar. Enfeksiyon en çok ayak ve ellerde gözlenir. Fakat sırt, omuz ve göğüs duvarında da olabilir. Erkekler kadınlardan daha çok etkilenirler. Ömikotik miçetom oluşturan mantarlar ülkeden ülkeye değişiklik gösterir ve bir bölgede yaygın olan ajanlar diğer bölgelerden nadiren bildirilirler. Miçetomlar bulaşıcı değildir.

Klinik Sendromlar

Kromoblastomikoza benzer şekilde, ömikotik miçetomlu hastalalarda da çoğunlukla uzun süreli bir enfeksiyon tablosu vardır. En erken ortaya çıkan lezyon küçük ve ağrısız bir deri altı nodülü ya da plağıdır. Lezyonun boyutu yavaş bir biçimde giderek büyür. Miçetom gelişme gösterdikçe, etkilenen alan gittikçe genişler ve kronik inflamasyon ve fibrozun bir sonucu olarak biçimi bozulur. Zamanla deri yüzeyinde sinüs kanalları ortaya çıkar ve bu kanallar sıklıkla kaba olarak gözle görülebilir granülleri de içeren serösanginöz sıvıyı dışarı boşaltırlar. Enfeksiyon sıklıkla doku katmanlarını yarar ve bölgedeki kas ve kemiği tahrip eder. Primer bir odaktan kan veya lenf yolu ile uzak bölgelere veya iç organlara yayılım son derece nadirdir.

Laboratuvar Tanı

Ömikotik miçetom tanısındaki kilit nokta granüllerin gösterilmesidir. Granüller drenaj yapan sinüs kanalları içinde çıplak gözle görülebilir veya bir lam üzerinde gösterilebilirler. Örnek derin cerrahi biyopsi ile de alınabilir.

Granüller mikroskobik olarak %20'lik KOH ile hazırlanan preparatta incelenebilirler. Hifler genellikle belirgin bir şekilde görülürler ve pigment içerip içermedikleri de kolayca anlaşılır. Granüllerin yıkandıktan sonra kültürü yapılabilir veya histopatolojik inceleme için fikse edilip kesitleri alınabilir.

Granüller H&E ile boyanan dokuda kolaylıkla görünürler (Şekil 72-7'ye bakınız). PAS ve GMS gibi özel boyalar da yararlı olabilir. Rengi, şekli, büyüklüğü ve mikroskobik morfolojisi spesifik bir etken için tipik olabilirse de, organizmanın kesin identifikasyonu için genellikle kültür gereklidir. Organizmaların çoğu standart mikolojik besiyerlerinde ürer; ancak penisilin gibi bir antibiyotiğin besiyerine eklenmesi, mantardan önce üreyebilecek kontaminant bakterileri engellemede yararlı olabilir.

Tedavi

Ömikotik miçetomların tedavisi genellikle başarısızdır. Antifungal tedavinin enfeksiyonun seyrini yavaşlatabilmesine rağmen, çeşitli etiyolojik ajanların amfoterisin B, ketokonazol veya itrakonazole yanıtı değişkendir ve çoğunlukla da zayıftır. Son yıllarda terbinafin, vorikonazol ve posakonazole karşı umut verici tedavi yanıtları bildirilmiştir. Lezyonun lokal olarak çıkarılması genellikle etkili değildir ya da mümkün olmaz ve ampütasyon tek kesin tedavidir. Bu enfeksiyonlar genellikle yavaş seyirli olduklarından ve spesifik antifungal tedavi ile daha da yavaşlatılabileceklerinden, ampütasyon kararı alırken ilerlemenin hızı, semptomlar, yeterli protezlerin bulunabilirliği ve hastanın bireysel koşulları göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı, ömikotik miçetomun aktinomikotik miçetomdan ayırt edilmesi zorunludur. Aktinomikotik miçetom olgularında tıbbi tedavi genellikle etkilidir.

Subkütanöz Zigomikoz

Entomoftoromikoz olarak da bilinen subkütanöz zigomikoz, Entomophthorales takımındaki Zygomycetes'lerden olan *Conidiobolus coronatus* ve *Basidiobolus ranarum* (*haptosporus*) tarafından oluşturulur (Tablo 72-1'e bakınız). Bu her iki mantar da kronik bir subkütanöz zigomikoz tablosu oluşturur. Enfeksiyon,

Şekil 72–8. *Conidiobolus coronatus* tarafından oluşturulan subkütanöz zigomikoz. (*Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987*'den alınmıştır.)

tropikal ortamlardaki bitki artıklarında bulunan mantarın, travma sonrası dokuya yerleşmesi sonucunda sporadik olarak ortaya çıkar. Bu mantarlar farklı anatomik bölgelerde enfeksiyon oluşturdukları için birbirlerinden ayrılırlar; *B. ranarum* çocuklarda ekstremitelerin proksimal kısımlarında subkütanöz enfeksiyon yaparken, *C. coronatus* enfeksiyonu ise, esas olarak erişkinlerde olmak üzere, yüz bölgesinde ortaya çıkar (Şekil 72-8 ve Şekil 72-9).

Morfoloji

Subkütanöz zigomikoz etkenlerinin dokudaki görünümü, Mucoraceae ailesindeki Zygomycetes'lerin görünümünden farklıdır. Hif yapıları seyrektir ve sıklıkla da yoğun şekilde eozinofilik olan Splendore-Hoeppli materyali ile çevrilmiş hif parçaları şeklinde görünürler (Şekil 72-10). İnflamatuvar yanıt granülomatözdür ve eozinofillerden zengindir. Hif parçaları ince duvarlıdır ve zayıf boyanırlar. Septumlar sık olmamakla birlikte, Mucoraceae'da görülenlerden daha fazla göze çarpar. Entomophthoraceae'ların hifleri damar invazyonu yapmaz.

Epidemiyoloji

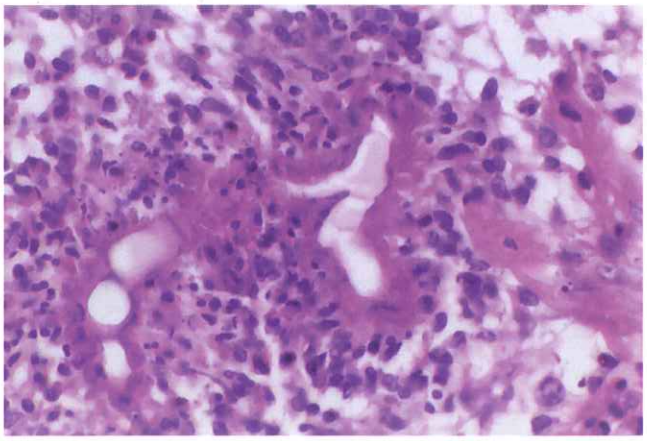
Subkütanöz zigomikozun her iki tipi de en sık Afrika'da, daha az oranda da Hindistan'da görülür. *B. ranarum* enfeksiyonları Orta Doğu, Asya ve Avrupa'dan bildirilirken, *C. coronatus* enfeksiyonları ise Latin Amerika'nın yanı sıra Afrika ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Her iki mantar da yaprak ve bitki artıklarında bulunan saprofitlerdir. *B. ranarum* aynı zamanda küçük sürüngenlerin ve amfibiyanların barsak içeriğinde de gösterilmiştir. Her iki enfeksiyon da nadir hastalıklardır ve hazırlayıcı faktörler (örn., asidoz veya bağışık yetmezliği) bilinmemektedir. *B. ranarum* enfeksiyonunun, mantarın travma yoluyla uyluk, kalça ve gövdenin subkütanöz dokularına yerleşmesinin ardından ortaya çıktığı düşünülmektedir. Subkütanöz zigomikozun bu şekli çoğunlukla çocuklarda (% 80'i 20 yaşın altında) ortaya çıkar ve erkek:kadın oranı 3:1'dir. *C. coronatus* enfeksiyonları mantar sporlarının solunumla alınması sonrasında ortaya çıkar; burun boşluğu ve paranazal sinüs dokuları ile yüzün yumuşak dokularını tutar. Erkek:kadın oranı 10:1'dir ve hastalık daha çok genç erişkinlerde görülür. Çocuklarda enfeksiyon nadirdir.

Klinik Sendromlar

B. ranarum ile enfekte hastaların omuzunda, pelvis bölgesinde, basenlerinde ve uyluklarında, oldukça büyük olabilen, disk şeklinde, lastik gibi esnek ve hareketli kitleler bulunur (Şekil 72-9'a bakınız). Kitleler bölgesel olarak genişleyebilir ve sonuçta ülserleşebilir. Yayılım göstermesi veya daha derin dokuların tutulması nadirdir. Gastrointestinal basidiyobolomikoz yakın bir zamanda ABD'nin güney batısında bildirilmiştir.

C. coronatus enfeksiyonu burun ve yüz bölgesine sınırlıdır. Üst dudak veya yüzde belirgin bir şişkinlik oluşana kadar çoğu zaman tıbben dikkat çekmez (Şekil 72-8'e bakınız). Şişkinlik sert ve ağrısızdır, zamanla burun kemerini, yüzün üst ve alt kısmını ve orbitayı da etkileyecek şekilde yavaş bir seyir gösterebilir. Yüzdeki deformite oldukça dramatik olabilir; ancak damar invazyonu olmaması nedeniyle kafa içine doğru yayılım oluşmaz.

Şekil 72–9. *Basidiobolus ranarum* tarafından oluşturulan subkütanöz zigomikoz. Sağ uyluk yaygın bir şekilde şişmiş ve sertleşmiştir. (*Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987*'den alınmıştır.)



Şekil 72–10. Subkütanöz zigomikoz. Eozinofilik Splendore-Hoeppli maddesiyle çevrili geniş hif parçaları görülmektedir (H&E, x160). (*Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987*'den alınmıştır.)

Laboratuvar Tanı

Enfeksiyonların karakteristik klinik özelliklerine rağmen, subkütanöz zigomikozun her iki tipinde de tanı için biyopsi gereklidir. Histopatolojik görünüm her iki organizma için de aynıdır (Şekil 72-10'a bakınız) ve fokal inflamasyon odakları, eozinofiller, tipik zigomikotik hifler ve onları çevreleyen eozinofilik Splendore-Hoeppli maddesi görüntüye hâkimdir. Organizmaların klinik örnekten kültürleri standart mikolojik besiyerlerinde yapılabilir.

Tedavi

Enfeksiyonun her iki tipi de itrakonazol ile tedavi edilebilir. Alternatif olarak, doymuş potasyum iyodür solüsyonu oral olarak kullanılmaktadır. *C. coronatus* enfeksiyonu durumunda, yüze rekonstrüktif cerrahi uygulanması gerekebilir; mantarın ortadan kaldırılmasından sonra yoğun fibroz kalır.

Subkütanöz Feohifomikoz
(Klinik Olgu 72-3)

Feohifomikoz, pigmentli (esmer) mantarlar tarafından oluşturulan enfeksiyonların heterojen bir grubunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kromoblastomikozda görülen sklerotik muriform hücrelerin aksine (Tablo 72-1 ve Şekil 72-6'ya bakınız), feohifomikozda dokularda düzensiz hifler (Şekil 72-11) görülür. Bu enfeksiyonlar geniş bir aralıkta yer alan mantarlar tarafından oluşturulabilir ve bu mantarların tümü de doğada toprak, ahşap ve çürüyen bitki saprofiti olarak bulunurlar. Feohifomikotik oluşumlar yüzeysel, subkütanöz ya da derin invazyonlu veya yayılım gösteren bir biçimde olabilir. Yüzeysel (Bölüm 71'e bakınız) ve derin invazyon gösteren (Bölüm 74'e bakınız) şekiller kendilerine ait ilgili bölümlerde tartışılmıştır. Subkütanöz şekil bu bölümde tartışılacaktır.

Klinik Olgu 72–3. Böbrek Transplantlı Bir Hastada Feohifomikoz

Marques ve arkadaşları (Med Mycol 44:671, 2006) böbrek transplantlı bir hastada bir subkütanöz feohifomikoz olgusu bildirmişlerdir. Kırk dokuz yaşındaki diyabetik erkek hastaya, böbrek nakli sonrası beş yıl boyunca prednizon ve siklosporin A ile bağışıklığı baskılayan tedavi uygulanmıştır. Hasta 1 yıldır devam eden akıntılı ayak lezyonları ile başvurmuştur. Herhangi bir travma öyküsü bulunmayan hastanın, ilk şikayetlerin başladığı dönemde kırsal aktiviteler içeren bir işte çalıştığı öğrenilmiştir. Bakteri enfeksiyonu düşüncesi ile tedavi edilen hasta buna yanıt vermemiştir. Hastanın dermatolojik muayenesinde sol ayak sırtında, drenaj deliklerinden serösangöz bir akıntı yayan, birbirine birleşik iki adet eritemli kistik tümör görülmüştür. Bölgesel BT taramasında, sadece düşük dansiteli ve çevresi belirgin lezyonlar gösterilmiştir. Feohifomikoz ön tanısını doğrulamak için iğne aspirasyonu ve geniş bir biyopsi alınmıştır. Histopatolojik incelemede yoğun inflamatuvar infiltratlar ve nadir hif elemanları görülmüştür. Biyopsi örneğinin kültüründe yavaş üreyen ve en sonunda bej ile gri-kahverengi arası bir renk alan bir küf mantarı üremiştir. Morfolojik ve moleküler yöntemler birlikte kullanılarak, sonuçta organizma *Phaeoacremonium parasiticum* olarak identifiye edilmiştir. Hastaya itrakonazol tedavisi ile birlikte lokal irrigasyon ve siklosporin A dozunda azaltma yapılmış ve tatminkar bir yanıt alınmıştır.

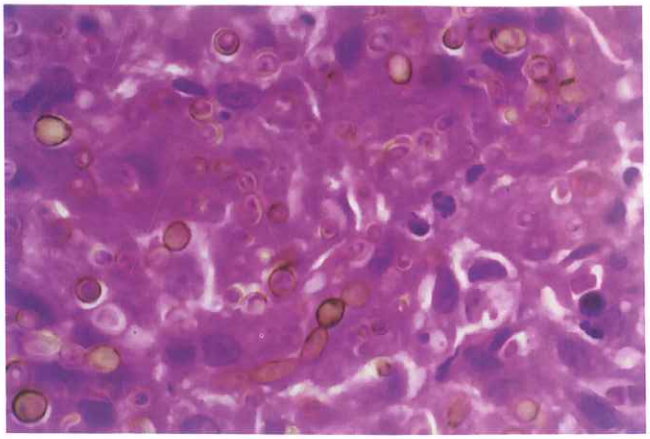
Bu olgu, bağışıklık sistemi baskılanmış organ transplantlı hastaların, bölgesel *P. parasiticum* enfeksiyonu gelişmesi yönünde apaçık bir eğilim sergilediklerini göstermektedir. Bu hastalarda enfeksiyon, bilinen bir travma öyküsü olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Bu tür enfeksiyonların, enfeksiyöz bir partikülün küçük deri çatlakları, solunum veya sindirim yoluyla alındıktan sonra mı oluştuğu belli değildir. Partikül alındıktan sonra, hafifçe düşen ısının ya da diğer bölgesel şartların üremeyi kolaylaştırabildiği subkütanöz kapiller yataklara partikülün translokasyon sergilemesi olasıdır.

Morfoloji

Subkütanöz feohifomikoz etkenleri çok sayıda ve çeşitlidir (Tablo 72-1'e bakınız). Fakat hepsi de kültürde siyah küf olarak ürer, dokuda ise koyu renk duvarları olan, düzensiz, hif ya da maya benzeri şekiller olarak görünürler (Şekil 72-11'e bakınız). Hifler 2-6 μm genişliğindedir, dallanabilir veya septum oluşturabilirler, septumun oluştuğu noktada sıklıkla boğumlanma vardır. Tomurcuklanan maya benzeri yapıların yanı sıra kalın duvarlı, tuhaf yapıda ve çapı 25 μm kadar büyük olabilen veziküler şişlikler bulunabilir. Hücre duvar pigmentasyonu açık renkten koyuya kadar değişebilir ve mantarın esmer yapısını doğrulamak için Fontana-Masson melanin boyası gibi özel boyalar gerekebilir. Kültürde farklı mantarlar kahverengi ya da siyah küfler şeklinde ürer ve bunlar tipik sporulasyon biçimlerine göre identifiye edilirler.

Epidemiyoloji

Subkütanöz feohifomikoz etkeni olarak, 20'den fazla farklı esmer mantara atıfta bulunulduğu belirtilmektedir. En sık görülen etkenler *Exophiala jeanselmei*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Phaeoacremonium* ve *Bipolaris* türleridir (Tablo 72-1'e bakınız). Bu mantarların toprakta ve bitki artıklarında bulunması nedeniyle,



Şekil 72–11. Subkütanöz feohifomikoz. *Exophiala spinifera*'nın esmer maya benzeri hücreleri ve septumlu hifleri görülmektedir (H&E, x250). (*Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987*'den alınmıştır.)

enfeksiyonun mantarın vücuda travma yoluyla yerleşmesinden sonra oluştuğu düşünülmektedir. Hatta histopatolojik örneklerde tahta kıymıklarının bulunması inokülasyon biçimi konusunda fikir vermektedir. Ayrıca bu bulgu, tipik feohifomikotik kist oluşumunun muhtemelen, bu şekilde implantasyona karşı oluşan bir reaksiyon olduğunu düşündürmektedir. Bazı organizmalar miçetom oluştururken, neden bazılarının da feohifomikotik kistler oluşturduğu konusunda bir açıklama bulunmamaktadır.

Klinik Sendromlar

Çoğu zaman, subkütanöz feohifomikoz tek bir inflamatuvar kist şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar genel olarak ayak ve bacaklarda oluşmakla birlikte, ellerde ve diğer vücut bölgelerinde de görülebilir. Lezyonlar yavaşça büyür ve aylar/yıllar içinde genişler. Bu lezyonlar sıkıdır ya da flüktüasyon gösterebilir, genellikle de ağrısızdır. Bir ekleme yakın yerleşim göstermişse, yanlışlıkla bir sinovyal kist olarak değerlendirilebilir ve eklem hareketlerini kısıtlayabilecek kadar büyüyebilir. Diğer klinik görünümleri arasında, sert ancak hassas olmayan pigmentli plak benzeri lezyonların oluşumu da yer almaktadır.

Laboratuvar Tanı

Tanı, kistin cerrahi olarak çıkartılması sonrasında yapılır. Histopatolojik incelemede fibröz kapsüllü bir inflamatuvar kist, granülomatöz reaksiyon ve santral nekroz görünümü vardır. Tek tek ya da kümeler şeklindeki pigmentli mantar elemanları dev hücrelerin içinde ve hücre dışı alandaki nekrotik artıkların ortasında görülür (Şekil 72-11). Genel olarak, H&E ile boyanan dokunun incelemesinde pigmentasyon kolaylıkla görülür. Organizmalar kültürde üretilebilir ve sporlanma biçimlerine göre identifiye edilirler.

Tedavi

Başlıca tedavi lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Plak benzeri lezyonlar bu yaklaşım için uygun olmayabilir ve tek başına ya da flusitozin ile kombine edilen itrakonazol tedavisine genellikle yanıt verirler. Bu grup mantarlara karşı posakonazol, vorikonazol ve terbinafin de etkili olabilir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Kırk yaşındaki bir kadın "ekoturist" Costa Rica ormanlarına uzun süreli bir seyahat yapmıştır. Bu süre içerisinde kamp yapmış, ağaçlara tırmanmış, akıntılı sularda yürümüş, çamur içinde zorlanmış ve yağmurlarda ıslanmıştır. Bu "maceranın" ikinci haftası civarında ayakkabılarını kaybetmiş, sonraki iki hafta süresince geziye neredeyse çıplak ayakla devam etmiş ve bu süre içerisinde her iki ayağında da küçük kesikler, derisinde sıyrılmalar oluşmuştur. ABD'nin Orta Batı kısımlarında bir yerde olan evine döndükten yaklaşık 6 ay sonra, sağ ayağında hafif bir şişlik fark etmiştir. Ağrı, inflamasyon veya ayaktan bir akıntı yoktur. Hasta size tıbbi yönden önerinizi almak için başvuruyor.

1. Bu olaydaki ayırıcı tanı nedir ?
2. Hangi tip mantarlar bu enfeksiyonu oluşturmuş olabilir ?
3. Tanı koymak için nasıl bir yol izleyeceksiniz?
4. Tedavi seçenekleri nelerdir ve bunların başarılı olma şansı var mıdır ?

Kaynakça

Basto de Lima Barros M, et al: Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a series of cases. Clin Infect Dis 38:529-535, 2004.

Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

De Hoog GS, Vitale RG: Bipolaris, Exophiala, Scedosporium, Sporothrix, and other dematiaceous fungi. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

De Hoog GS, et al: Fungi causing eumycotic mycetoma. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Kauffman CA, et al: Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45:1255, 2007.

73

Dimorfik Mantarların Neden Olduğu Sistemik Mikozlar

Çeviren: Aydın Karaaslan

Dimorfik patojen mantarlar doğada ya da laboratuvarda 25-30°C'de küf formunda, dokularda ya da laboratuvarda zenginleştirilmiş besiyerinde 37°C'de üretildiklerinde ise bir maya ya da sferül formunda olan organizmalardır (Şekil 73-1). Bu gruptaki organizmalar, hem normal hem de bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde enfeksiyon oluşturma yetenekleri ve doğadan solunumla alınmalarının ardından akciğerlerden yayılım sonrasında derin iç organları tutma eğilimleri nedeniyle primer **sistemik** patojenler olarak değerlendirilirler. Bu dimorfik patojenler arasında *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* ve *C. posadasii, Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* ve *H. capsulatum* var. *dubosii, Paracoccidioides brasiliensis* ve *Penicillium marneffei* bulunmaktadır (Tablo 73-1). Doğal yaşam alanlarının özgül coğrafik bölgelerle sınırlı olması (Şekil 73-2) ve belirli bir mantarın yol açtığı enfeksiyonun, sporların bu spesifik çevreden ve coğrafik konumdan solunmasıyla ortaya çıkması nedeniyle bu organizmalar **endemik** patojenler olarak da bilinir (Tablo 73-1'e bakınız). *H. capsulatum, Coccidioides immitis (C. posadasii)* ve *P. marneffei* AIDS'li ve bağışıklık sisteminin baskılandığı diğer klinik formların bulunduğu bireylerde ana fırsatçı patojenler olarak ortaya çıkarlar. Bu endemik mikozların tanısı, hastalığın ancak hastanın endemik alandan ayrılmasından sonra belirginleşmesi nedeniyle güç olabilir. Çoğu zaman enfeksiyon sessiz seyredebilir, hastalığın yeniden aktif hale gelmesi sadece bireyin bağışıklık sisteminin baskılandığı ve kişinin mantarın endemik olmadığı bir bölgede yaşadığı sırada gözlenir.

Blastomikoz (Klinik Olgu 73-1)

Blastomikoz dimorfik bir patojen olan *Blastomyces dermatitidis*'in neden olduğu sistemik bir mantar enfeksiyonudur. Diğer endemik mikozlar gibi, bu enfeksiyon da özgül coğrafik alanlara sınırlıdır ve enfeksiyonların çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nin Mississippi Irmağı havzası, Great Lakes çevresi ve Güneydoğu bölgesinden kaynaklanır (Şekil 73-2'ye bakınız). Afrika, Avrupa ve Orta Doğu gibi dünyanın diğer bölgelerinde de tanı konulan algılar vardır.

Morfoloji

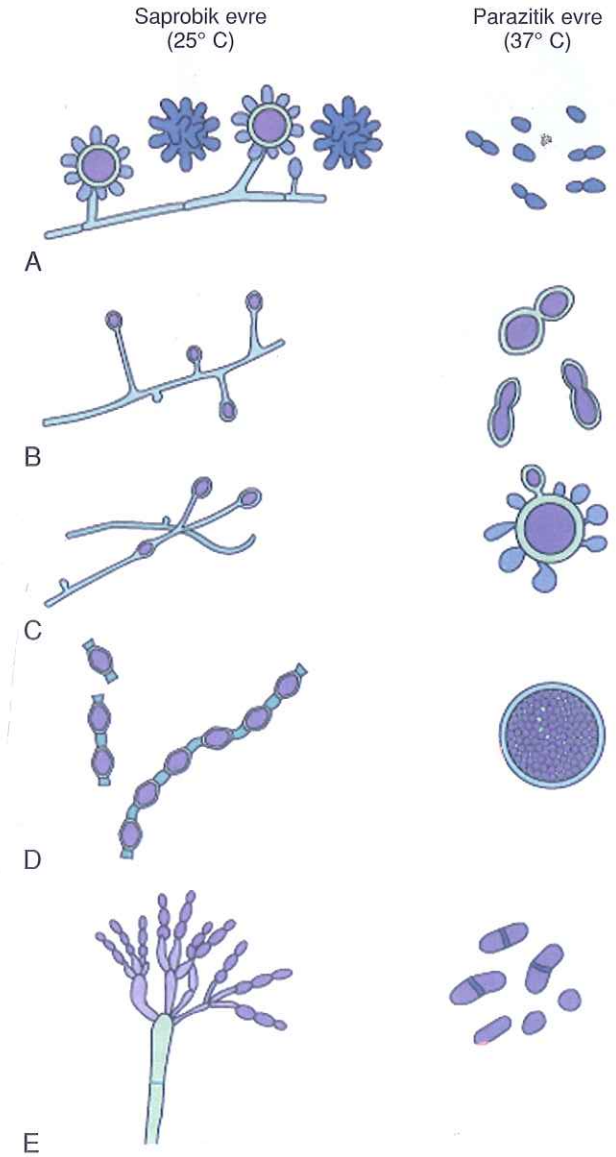
Blastomyces dermatitidis ısıya bağımlı dimorfik bir mantar olarak, dokuda ve zenginleştirilmiş besiyerlerinin 37°C'deki kültüründe kapsülsüz maya benzeri hücreler, standart mikolojik besiyerlerinde ise 25°C'de beyaz-sarımsı kahverengi filamantöz küf kolonileri oluşturur. Küf formu, uzun ya da kısa terminal hif dalları üzerinde yerleşmiş yuvarlak/oval ya da armut şeklinde konidyumlar (2-10 µm) meydana getirir (Şekil 73-3). Eski kültürlerde 7-18 µm çapında kalın duvarlı klamidosporlar da oluşturabilir. *B. dermatitidis*'in bu formu tanı koydurucu değildir ve monomorfik *Chrysosporium* türlerinden ya da *H. capsulatum*'un erken evredeki kültüründen ayırt edilemeyebilir.

B. dermatitidis'in maya formu dokuda ve 37°C'deki kültürde görülür. Bu form oldukça tipiktir (Şekil 73-4). Maya hücreleri yuvarlak, hiyalen, 8-15 µm çapında, çok çekirdeklidir ve "çift-konturlu" kalın duvarları vardır. Fiksasyon işlemi sırasındaki büzülme sonucunda sitoplazma sıklıkla sert hücre duvarından çekilir. Maya hücreleri tomurcukların ya da **blastokonidyumların** oluşmasıyla çoğalırlar. Tomurcuklar genellikle tektir ve ana hücreye geniş tabanlarla bağlıdır (Şekil 73-4'e bakınız).

Hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanan dokuda maya hücreleri görülebilir. Ancak Gomori metenamin gümüşleme (GMS) ve periodic acid-schift (PAS) gibi mantar boyaları, organizmaların bulundukları yerin saptanması ve morfolojilerinin tanımlanmasında yardımcı olurlar.

Epidemiyoloji

B. dermatitidis'in ekolojik kaynağının çürümüş organik maddeler olduğu görülmektedir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, enfeksiyonun, toprakta ve yaprak süprüntüsünde üremiş olan



Şekil 73–1. Endemik dimorfik mantarların saprobik ve parazitik evreleri. A, *Histoplasma capsulatum*. B, *Blastomyces dermatitidis*. C, *Paracoccidioides brasiliensis*. D, *Coccidioides immitis*. E, *Penicillium marneffei*.

mantarın meydana getirdiği aerosolleşmiş konidyumların solunmasının ardından kazanıldığını göstermektedir (Şekil 73-5). Enfeksiyon salgınları, mesleki ya da hobi amaçlı olarak açık arazide meydana gelen toprak teması ile ilişkilidir ve enfekte bireyler her yaş ve her iki cinsi de içermektedir. Blastomikoz hastadan hastaya bulaşmaz. Ancak laboratuvar kaynaklı primer kütanöz ve pulmoner blastomikoz bildirilmiştir.

Kuzey Amerika'daki endemik alan, histoplazmozunki ile örtüşür (Şekil 73-2'ye bakınız) ve özellikle Ohio ve Mississippi Irmağı havzası sınırındaki güneydoğu ve güney orta eyaletlerini; Ortabatı eyaletleri ile Great Lakes sınırındaki Kanada eyaletlerini; ve St. Lawrence Irmağı boyunca New York ve Kanada'daki bir bölgeyi kapsar. Blastomikoz Afrika'da da endemiktir. Endemik hastalık bölgelerinde her yıl, her 100,000 kişide, tedavi gerektiren semptomatik bir iki olgunun ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Hayvanlar arasında enfeksiyona en duyarlı olanlar köpeklerdir ve enfeksiyon oranının insanlardakinin 10 katı olduğu sanılmaktadır.

Klinik Sendromlar

Blastomikozda enfeksiyonun olağan yolu konidyumların solunmasıdır (Şekil 73-5'e bakınız). Endemik mikozların çoğunda olduğu gibi, semptomların şiddeti ve hastalığın seyri maruziyetin derecesine ve maruz kalan bireyin bağışıklık sisteminin durumuna bağlıdır. Büyük oranda blastomikoz salgınlarına dayandırılan çalışmalarda, semptomatik hastalığın enfekte bireylerin yarısından azında meydana geldiği görülmektedir. *B. dermatitidis*'in neden olduğu klinik tablo, pulmoner hastalık ya da akciğer dışında yayılım gösteren bir hastalık gibi kendini gösterebilir. Akciğer dışı yayılım gözlenen hastaların üçte ikisinde deri ve kemik tutulumu vardır. Hematojen yayılımın gözlendiği diğer yerler prostat, karaciğer, dalak, böbrek ve santral sinir sistemidir.

Akciğer blastomikozu asemptomatik olabilir ya da grip benzeri hafif bir hastalık gibi seyreder. Daha şiddetli enfeksiyon ise, akut başlangıç gösteren, yüksek ateş, lober infiltratlar ve öksürüğün eşlik ettiği bakteriyel pnömoniye benzer. Tablo yüksek ateş, diffüz infiltratlar ve solunum yetmezliğinin eşlik ettiği fulminant yetişkin solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyebilir. Blastomikozun daha subakut ya da kronik bir respiratuvar formu da, radyografik akciğer kitle lezyonları ya da fibronodüler infiltratların varlığı ile tüberkülozu ya da akciğer kanserini andırabilir.

Blastomikozun klasik bir formu da kronik deri tutulumudur. Blastomikozun deri formu hemen hemen her zaman akciğerlerden hematojen yayılım sonucunda ortaya çıkar ve çoğu durumda belirgin akciğer lezyonları ya da sistemik semptomlar yoktur. Lezyonlar papüler, püstüler ya da ağrısız ülseratif-nodüler, yüzeyi kabuklu ve deriden kabarık kenarları yılan gibi kıvrımlı verriköz şekilde olabilir. Genellikle ağrısızdırlar ve yüz, kafa derisi, boyun ve eller gibi açıkta kalan alanlarda yerleşmişlerdir. Skuamöz hücreli karsinom ile karıştırılabilirler. Tedavi edilmeyen deri blastomikozu, remisyonlar ve alevlenmelerle kronik bir seyir kazanır ve lezyonların büyüklüğü gittikçe artar.

Blastomikoz, AIDS'li ya da bağışıklığı baskılanmış durumdaki diğer bireyler arasında nispeten azdır. Ancak, enfeksiyon bu bireylerde ortaya çıkarsa, hastalık akut seyir gösterme ve santral sinir sistemini tutma eğilimindedir ve çok kötü bir prognozu vardır.

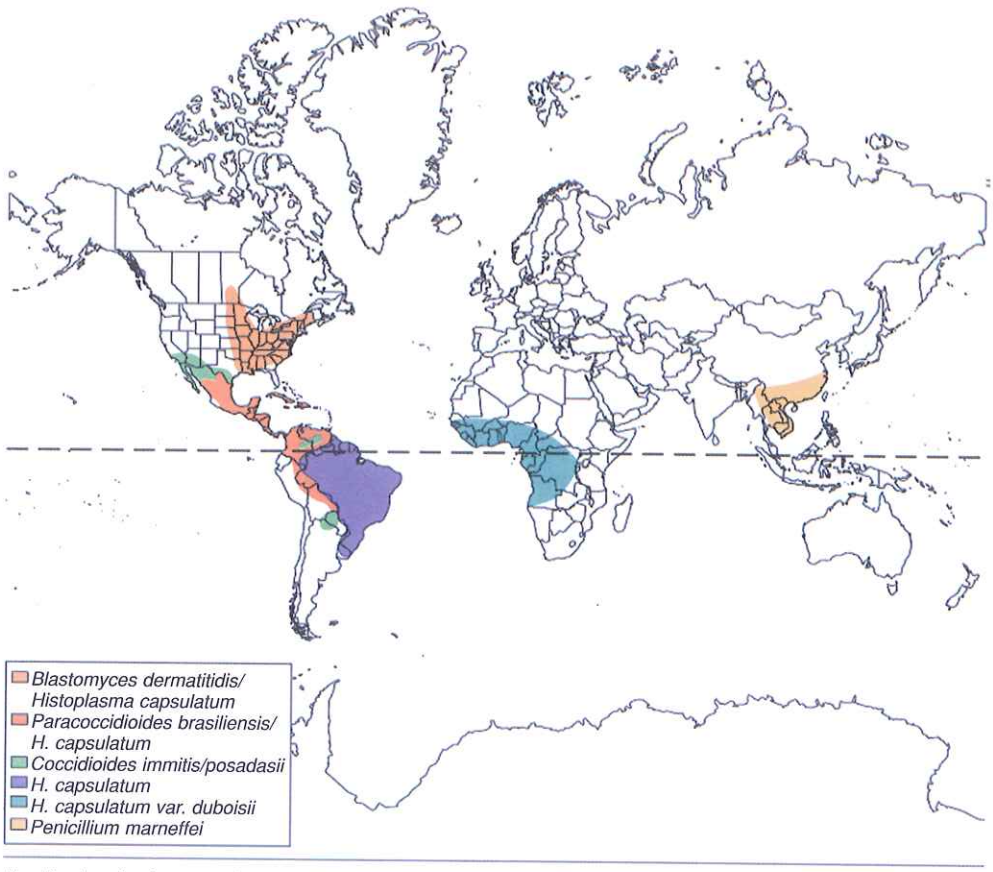
Laboratuvar Tanı

Blastomikoz tanısı, dokularda ya da diğer klinik materyallerde mantarın mikroskobik olarak saptanmasına ve kültürle doğrulanmasına dayanır (Tablo 73-2). Pulmoner blastomikoz tanısı için en yararlı örnekler balgam, bronkoalveoler lavaj ya da akciğer biyopsisidir. GMS, PAS, Papanicolaou ya da Giemsa ile boyanan materyallerin direkt incelemesi yapılmalıdır. Benzer şekilde balgam, serebrospinal sıvı, idrar, irin, deri kazıntılarının lam lamel arası taze preparatları ve doku bastırılarak hazırlanan sürüntüleri, karakteristik maya formlarının saptanması amacıyla

Tablo 73-1. Endemik Dimorfik Mikozların Özellikleri

Mikoz	Etiyoloji	Ekoloji	Coğrafik Dağılım	Dokudaki Morfoloji	Klinik Görünüm
Blastomikoz	*Blastomyces dermatitidis*	Çürümüş organik materyal	Kuzey Amerika (Ohio ve Mississippi Irmağı vadileri) Afrika	Geniş tabanlı, tomurcuklanan mayalar (8-15 µm çapında)	Pulmoner hastalık (<%50) Ekstrapulmoner: deri, kemik, genitoüriner, santral sinir sistemi Bağışıklığı bozulmuş hastalarda yayılım gösteren hastalık
Koksidiyoidomikoz	*Coccidioides immitis* *C. posadasii*	Toprak, toz	ABD'nin güneybatısı, Meksika, Orta ve Güney Amerika	Endosporlar içeren (2-4 µm) sferüller (20-60 µm)	Normal konakta asemptomatik akciğer enfeksiyonu (%60) Bağışıklığı bozulmuş hastalarda ilerleyici akciğer hastalığı ve yayılım (deri, kemik, eklemler, meninksler)
Histoplazmoz capsulati	*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*	Yüksek nitrojen içerikli toprak (kuş/yarasa dışkıları)	Kuzey Amerika (Ohio ve Mississippi Irmağı vadileri) Meksika, Orta ve Güney Amerika	Küçük (2-4 µm), oval, dar tabanlı, tomurcuklanan maya hücreleri (hücre içi yerleşimli)	Normal konakta ve düşük yoğunlukta maruziyet yaşayanlarda asemptomatik akciğer enfeksiyonu (%90) Bağışıklığı bozulmuş konak ve çocuklarda yayılım gösteren hastalık
Histoplazmoz duboisii	*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*	Yüksek nitrojen içerikli toprak	Afrika'nın tropikal alanları	Daha büyük (8-15 µm), kalın duvarlı, tomurcuklanan maya. Belirgin bir boyun kısmı ve tomurcuk skarı var	Pulmoner hastalık oranı düşük. Deri ve kemik tutulumu sıklığı daha yüksek.
Parakoksidiyoidomikoz	*Paracoccidioides brasiliensis*	Muhtemelen toprakla ilişkili	Güney ve Orta Amerika	İnce ya da orta kalınlıkta duvarları olan, çok sayıda tomurcuklanma gösteren maya (15-30 µm; gemici dümeni)	Kendiliğinden iyileşen pulmoner hastalık. İlerleyici pulmoner enfeksiyon ve yayılım gösterme (deri, mukoza, kemikler, lenf nodları, iç organlar ve meninksler). Çocuklarda ve bağışıklığı bozulmuş hastalarda daha yaygın
Penisilloz marneffei	*Penicillium marneffei*	Toprak Bambu sıçanı	Güneydoğu Asya	Hücre içi yerleşimli ve fizyonla bölünen, yuvarlak ya da uzama gösteren sosis benzeri maya hücreleri (3-5 µm)	Yayılım gösteren enfeksiyon (deri, yumuşak doku, iç organ) AIDS'de daha yaygın Histoplazmoz, kriptokkokoz ya da tüberküloza benzer

Perea S, Patterson TF: Endemic mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churcill Livingstone, 2003'den uyarlanmıştır.



Şekil 73–2. Endemik mikozların başlıca coğrafik bölge dağılımı.

direkt olarak kalkoflor beyazı ile flüoresan mikroskopi uygulanarak incelenebilir. Tipik şekilde geniş tabanlı tomurcuğu olan maya formları varsa kesin bir tanı konabilir.

Klinik materyallerin seçici ve seçici olmayan mikolojik besiyerlerindeki kültürü, hem 25-30°C hem de 37°C'de yapılmalıdır. Mantarın miçelyal formu 25-30°C'de kolayca ürer, ancak üreme yavaştır ve çoğu zaman 4 hafta ya da daha uzun bir zaman gerektirir. Miçelyal form (Şekil 73-3'e bakınız) tanı koydurucu değildir ve organizmanın identifikasyonu 37°C'de maya formuna dönüşüm, ekzoantijen testi (suda erimiş haldeki antijen A'nın immünolojik olarak saptanması) ya da nükleik asit prob hibridizasyon ile doğrulanmalıdır. Konidyumlar enfeksiyöz oldukları için, kültürlerin uygun bir biyogüvenlik kabininde çalışılmasına dikkat edilmelidir.

B. dermatitidis antijenlerine karşı oluşan antikorları saptamaya yönelik serolojik testler bulunmasına rağmen (Tablo 73-2'ye bakınız), bu testler ne duyarlı ne de özgüldürler ve tanıda az kullanılırlar. Ticari olarak serum ve idrarda antijen saptayan bir test vardır. Fakat performans özellikleri iyi tanımlanmamıştır ve tanıda nasıl bir rol oynayacağı belli değildir.

Tedavi

Blastomikozlu hastalarda tedavi kararı verilirken, hastalığın klinik şekli ve şiddetinin yanı sıra, hastanın bağışıklık sisteminin durumu ve antifungal ilaçların toksisitesi de dikkate alınmalıdır. Bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pulmoner blastomikozun ve ilerleyici tipte akciğer hastalığı olanların tedavi edilmesi gerektiği açıktır. Benzer şekilde, hematojen yayılıma ilişkin kanıt olan (örn., deri, kemik, tüm akciğer dışı bölgeler) bütün hastalarda antifungal tedavi gereklidir. Amfoterisin B, hayatı tehdit eden ya da meninksleri tutan hastalığın tedavisinde seçilecek ilaçtır. Hafif ya da orta derecedeki hastalık itrakonazol ile tedavi edilebilir. Flukonazol, itrakonazolü tolere edemeyen hastalar için bir seçenek olabilir. Hastalığın şiddetine ve konağın durumuna bağlı olarak, amfoterisin B ya da azol tedavisi ile elde edilen tedavi başarı oranları %70 ile %95 arasında değişir. AIDS hastalarının ve bağışıklığı baskılanmış diğer hastaların sağ kalım oranı, bu rakamların yaklaşık yarısıdır. Son bahsedilen hastalarda, enfeksiyon nükslerinin önlenmesi amacıyla itrakonazol ile uzun süreli baskılayıcı tedavi gerekebilir.

Koksidiyoidomikoz (Klinik Olgu 73-2)

Koksidiyoidomikoz, *Coccidioides immitis* ve *C. posadasii* olarak bilinen ve birbirinden ayırt edilemeyen bu iki türden herhangi birinin neden olduğu endemik bir mikozdur. Hastalık enfeksiyöz artrokonidyumların solunması ile meydana gelir (Şekil 73-6) ve asemptomatik enfeksiyon (insanların çoğunda) ile ilerleyici enfeksiyon ve ölüm arasında değişen tablolar şeklinde kendini gösterir. Bu iki tür, coğrafik dağılım ve genotip açısından farklılık gösterir: *C. immitis* Kaliforniya ile sınırlıdır, *C. posadasi* ise

Klinik Olgu 73–1. SSS Blastomikozu

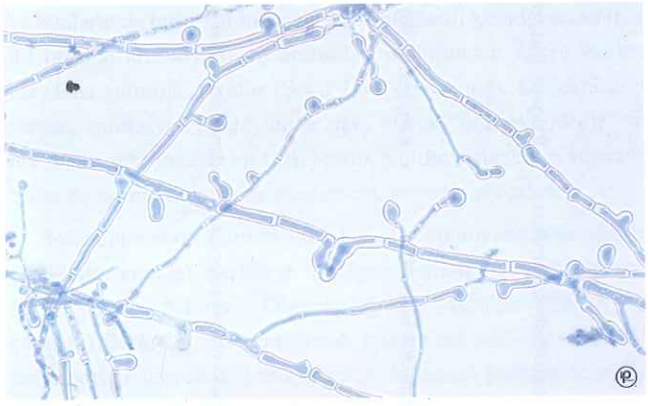
Buhari ve arkadaşları (Infect Med 24 (Suppl 8): 12-14, 2007) bir santral sinir sistemi (SSS) blastomikozu olgusu bildirmişlerdir. Hasta Detroit'te yaşayan, evsiz, 56 yaşında erkekti ve 2 haftadır süren sol hemiparezi, afazi ve genel baş ağrısı hikayesi vardı. Döküntü, solunum yolu şikayetleri ya da ateş hikayesi yoktu. Tıbbi geçmişinde, travmaya bağlı intrakraniyal kanama nedeniyle 30 yıl önce yapılmış sol kraniyotomi olması anlamlıydı. Terkedilmiş bir binada yaşıyor ve herhangi bir tıbbi tedavi almıyordu. Muayenede anlamlı bir afazi, yeni başlamış sol hemiparezi ve bilateral karotid üfürüm vardı. Diğer fizik muayene bulguları, rutin biyokimya ve hematolojik parametrelerde olduğu gibi önemli değildi. HIV antikoru negatifti. Göğüs radyografisi anlamlı değildi. Kafanın yüksek kontrastlı BT taramasında beynin sağında, çevresinde vazojenik ödem olan ve orta hattan kayma ile birliktelik sergileyen çok sayıda yuvarlak yüksek kontrastlı lezyonlar görülmüştü. Sol serebral hemisferde önemli ensefalomalazi ve atrofi vardı.

Serum ve idrar testleri, *Cryptococcus* (serum) ve *Histoplasma* (serum ve idrar) antijenleri yönünden negatifti. Tüberkülin deri testleri reaktif değildi ve sinüslerin, akciğerlerin ve abdomenin radyografik görüntüleme incelemeleri normaldi. Beyin biyopsisi yapıldı ve histopatolojik incelemede granülomatöz inflamasyon ve *Blastomyces dermatitidis* ile uyumlu tomurcuklu mayalar gösterildi. Ardından yapılan kültür SSS blastomikozu tanısını doğruladı. Hasta deksametazon ve amfoterisin B ile tedavi edildi. Ancak hipertansiyon ve bradikardi, ardından da kardiyopulmoner arrest ve ölüm gelişti.

Bu olgu, yayılım gösteren hastalıkla ilgili başka hiç bir kanıt olmaksızın kendini gösteren nadir bir SSS blastomikozu tablosuna örnektir. Hipertansiyon, bradikardi ve kardiyopulmoner arrest şeklinde klinik belirtilerin ortaya çıkması, hastanın ya enfeksiyondan ya da tanısal beyin biyopsisinin bir komplikasyonu olarak kafa içi basınç artışından öldüğünü düşündürmektedir.

Kaliforniya dışındaki çoğu enfeksiyondan sorumludur. Bu farklılıkların dışında, fenotip ve patojenite yönünden başka herhangi bir ilave farklılık görünmemektedir. Bu nedenle, bölüm içerisinde daha bilindik bir isim olan *C. immitis* kullanılacaktır.

Sifiliz ve tüberküloz gibi, koksidiyoidomikoz da çok çeşitli lezyonlara neden olur ve "büyük taklitçi" olarak adlandırılır.



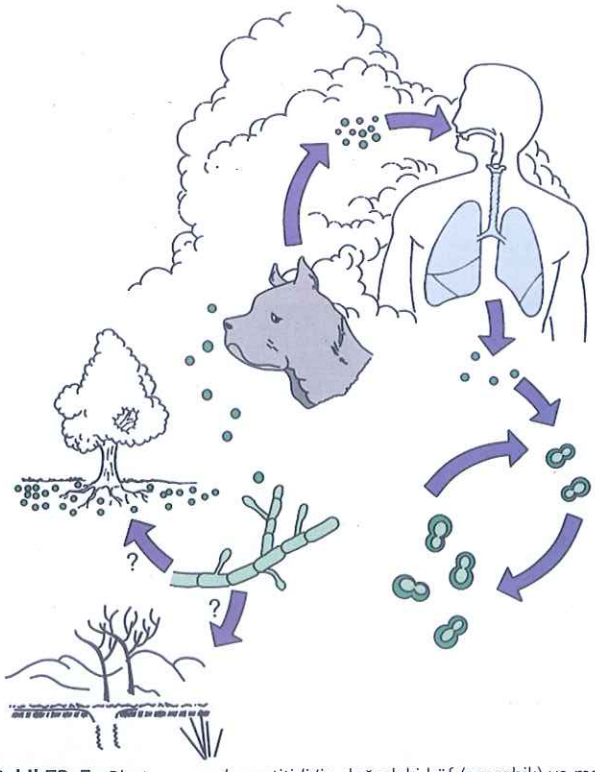
Şekil 73–3. *Blastomyces dermatitidis*'in küf evresi.

Şekil 73–4. Giemsa ile boyanan *Blastomyces dermatitidis*'in geniş-tabanla tomurcuklanan maya hücresi görülmektedir.

Koksidiyoidomikoz sinonimleri arasında **koksidiyoidal granülom** ve **San Joaquin Valley ateşi** gibi tanımlar bulunmaktadır.

Morfoloji

C. immitis (C. posadasii) doğada ve laboratuvarda 25°C'de üretildiği zaman küf, dokuda ve in vitro çok özel koşullar altında ise endosporlu sferül olarak bulunan dimorfik bir mantardır (Şekiller 73-7 ve 73-8; Tablo 73-2 ve Şekil 73-1'e bakınız). Kültürde 25°C'de çeşitli küf morfolojileri görülebilir. Başlangıçtaki üreme beyaz-gri, nemli ve tüysüzdür ve 3-4 gün içinde meydana gelir. Hızla çok miktarda havasal miçel oluşturur



Şekil 73–5. *Blastomyces dermatitidis*'in doğadaki küf (saprobik) ve maya (parazitik) döngüsü.

Tablo 73-2. Endemik Dimorfik Mikozların Tanısı

Mikoz	Kültür	Kültürdeki Morfoloji		Histopatoloji	Seroloji
		25 °C	37 °C		
Blastomikoz	Balgam, BAL, akciğer dokusu, deri biyopsisi	Küf, yuvarlak ila oval ya da armut şeklinde konidyumlar (2-10 µm çapında)	Kalın duvarlı, geniş tabanla tomurcuklanan maya (8-15 µm)	Geniş tabanlı, tomurcuklanan maya	Antikor: KF, ID, EIA (duyarlılığı ve özgüllüğü düşük) Antijen: serum ve idrar (test performansı belirli değil)
Koksidiyoidomikoz	Balgam, BAL, doku	Fıçı şeklindeki artrokonidyumlar (3-6 µm) ile birlikte küf	Uygulanamaz	Endosporlar içeren sferüller (20-60 µm)	Antikor: TP, KF, ID, LP (tanısal ve prognostik) Antijen: idrar (test performansı belirli değil)
Histoplazmoz capsulati	Balgam, BAL, kan, kemik iliği, doku	Tuberküllü makrokonidyumlar (8-15 µm) ve küçük, oval mikrokonidyumlar (2-4 µm) ile birlikte küf	Küçük (2-4 µm), tomurcuklanan maya	Hücre içinde tomurcuklanan maya	Antikor: KF, ID Antijen: Serum ve idrar (yaygın hastalıkta %92 duyarlı)
Parakoksidiyoidomikoz	Balgam, BAL, doku	Küf, yuvarlak, mikrokonidyumlar (2-3 µm) ve hiflerin arasında klamidosporlar	Büyük (15-30 µm), çok sayıda tomurcuğu olan maya	Büyük, çok sayıda tomurcuğu bulunan maya	Antikor: ID, KF (özgüllüğü değişken; KF yanıtın izlenmesinde yararlı)
Penisilloz Marneffei	Kan, kemik iliği, doku	Besiyerine yayılan kırmızı pigmentli küf Oval, düzgün yüzeyli konidyumları taşıyan bariz penicillus ile sonlanan konidyoforlar	Pleomorfik, enine septumlu ve uzama gösteren maya (1-8 µm)	Hücre içinde enine septumlu ve uzama gösteren maya	Geliştirilme aşamasında

BAL, bronkoalveoler lavaj; KF, kompleman fiksasyon; ID, immünodiffüzyon; EIA, enzim immunoassay; TP, tüp presipitasyon; LP, lateks partikül aglütinasyon.

Klinik Olgu 73–2. Koksidiyoidomikoz

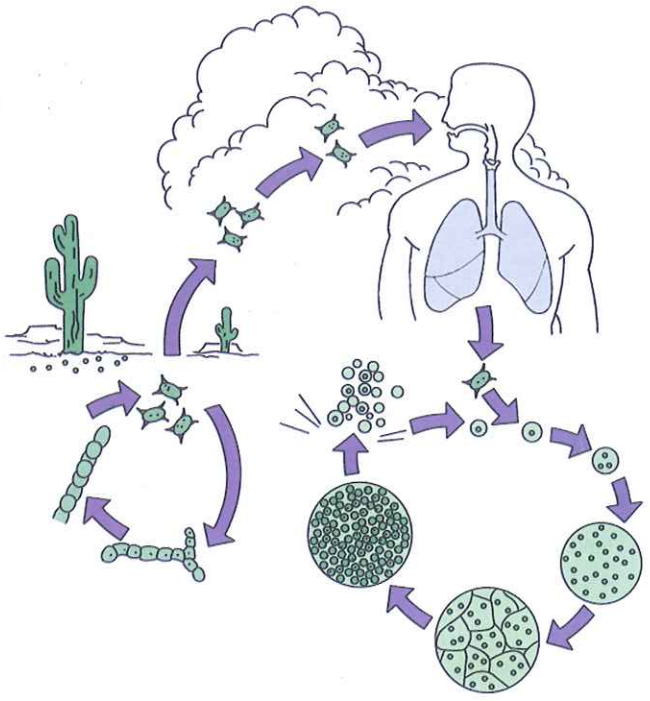
Stafford ve ark. (Infect Med 24(Suppl 8):23-25, 2007) 4 haftadır ateş, titreme, gece terlemesi ve kuru bir öksürük şikayeti olan, 31 yaşındaki Afrikalı Amerikan bir ABD Ordusu askerini tanımlamışlardır. Buna ilave olarak, asker son zamanlarda sağ memesinde ağrısız bir kitle tespit etmişti. Tıbbi geçmişi anlamlı değildi. Kaliforniya'daki Fort Irwin üssünde görev yapıyordu ve bir telefon teknisyeni olarak çalışıyordu. Fizik muayenesi sağ meme altında deri altında yerleşim gösteren, sert, hassasiyeti bulunmayan 3cm'lik bir kitle dışında dikkat çekici değildi. Aksilla ve kasıkta hassasiyeti bulunmayan çok sayıda (1 cm'den küçük) lenf nodülü palpe edilmişti. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı 11.9/mikrolitre ve %30 eozinofili bulunmuştu. Serumun biyokimya çalışmasında, yüksek alkalen fosfataz düzeyi dikkat çekmekteydi. Kan kültür sonuçları, serum *Cryptococcus* antijen testleri, idrar *Histoplasma* antijeni ve HIV antikoru, tüberkülin deri testinde olduğu gibi negatif bulunmuştu. Göğüs röntgeninde bilateral miliyer intertisiyel mikronodüller ve sağ tarafta paratrakeal dolgunluk görülmüştü. Bilgisayarlı akciğer tomografisi (BT) bütün loblarda 1-2 mm'lik yaygın mikronodüllerin varlığını doğrulamıştı. BT taraması ile sağ orta lobda lobüler parankimal bir kitle ve sağ göğüs duvarında bir kitle de görülmüştü. Sağ memedeki kitlenin ince iğne aspirasyonu, koksidiyoidomikozla uyumlu olan içi endosporla dolu sferüllerin varlığını ortaya koymuştu. Materyalin kültüründe *Coccidioides immitis* üredi. *C. immitis* seroloji paneli pozitifti ve IgG kompleman fiksasyon titrelerinin 1:256'dan daha büyük bir dilüsyonda olduğu ortaya konmuştu. BOS incelemeleri normaldi, ancak kemik taramasında sol skapulayı, sağ anterior beşinci kaburgayı ve orta torasik vertebra alanlarını içine alan osteoblastik aktivite artışının olduğu birden fazla bölge belirlenmişti. Tedaviye amfoterisin B ile başlanılmış, ancak artan boyun ağrısı ilave görüntüleme yapılmasını zorunlu kılmış ve bu çalışmayla C1 vertebra gövdesinde litik bir lezyonun ve paravertebral bir kitlenin varlığı gösterilmişti. Antifungal tedaviye rağmen kitlenin gittikçe büyümesi cerrahi debritmanı zorunlu kılmıştı. Uzun süreli, muhtemelen yaşam boyu antifungal tedavi planı ile birlikte hasta lipid formunda amfoterisin B almayı sürdürdü.

Bu olgu, koksidiyoidomikozun ortaya çıkardığı ciddi sorunlara bir örnektir. Bu hastada yaygın koksidiyoidomikoz tanısı ile ilgili ipuçları; enfeksiyöz bir prodrom, periferik eozinofili, hiler lenfadenopati, karakteristik organ tutulum tarzı (akciğerler, kemikler, yumuşak dokular), endemik bir alanda bulunma ve Afrikalı Amerikan etnisitedir (hastalığın yayılımı için daha yüksek risk grubu).

ve koloni dairesel bir "çiçek" şeklinde büyür. Olgun koloniler genellikle sarımsı kahverengi ila kahverengi ya da eflatun rengine döner.

Mikroskobik olarak, vejetatif hiflerin fertil hifleri oluşturduğu ve bunların da birbiri ardınca gelen hiyalen artrokonidyumları (her iki hiyalen artrokonidyum arasında bir disjunctor hücre vardır) meydana getirdiği görülür (Şekil 73-7'ye bakınız). Serbestleştiği zaman, enfeksiyöz konidyumlar tipik olarak "fıçı şeklindedir" ve her iki ucunda dairesel bir fırfır vardır. Kültür yaşlandıkça vejetatif hifler de artrokonidyumlar oluşturacak biçimde parçalanır.

Solunumla alınmalarının ardından, artrokonidyumlar akciğerde (2.5-4 µm eninde) sferüllere dönüşeceklerinden yuvarlaklaşırlar (Şekil 73-8'e bakınız). Olgunlaştığında, sferüller (20-60 µm çapında) **ilerleyici yarılma** olarak bilinen bir süreç aracılığı ile endosporları meydana getirir. Sferül duvarının parçalanması ile tekrardan yeni sferüller oluşturacak olan endosporlar serbestleşir

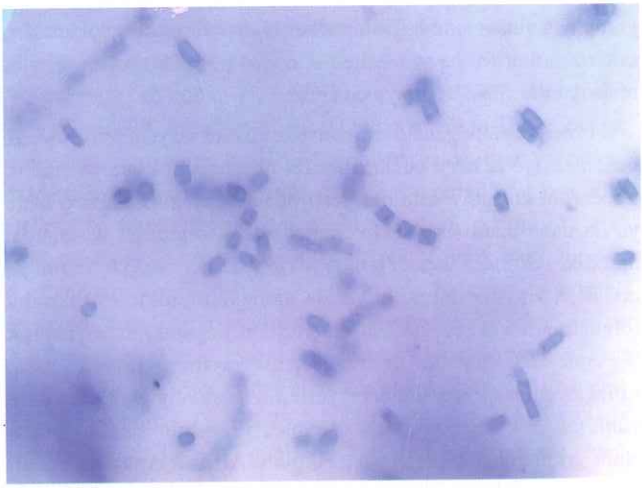


Şekil 73–6. *Coccidioides immitis*'in doğadaki küf (saprobik) ve sferül (parazitik) döngüsü.

(Şekil 73-6'ya bakınız). Pulmoner kavitelerin yaklaşık %10 ila %30'u koksidiyoidomikoz ile ilişkilidir, dallanma gösteren septumlu hifler ve artrokonidyumlar oluşturulabilir.

Epidemiyoloji

Koksidiyoidomikoz ABD'nin güneybatı çölleri ve Meksika kuzeyi ile Orta ve Güney Amerika'nın değişik yerlerinde endemiktir (Şekil 73-2'ye bakınız). *C. immitis* toprakta bulunur ve çevrede mantarın çoğalması yarasa ve kemirici dışkıları ile artar. Enfeksiyöz artrokonidyumlara maruz kalma, tozlu koşulların hakim olduğu yaz sonu ve sonbaharda en yüksek düzeye çıkar. Kuraklık ve yağmur dönemleri organizmanın yayılımını arttırır,



Şekil 73–7. *Coccidioides immitis*'in küf evresi.

Şekil 73–8. İçi endosporlarla dolu *Coccidioides immitis* sferülü.

Tablo 73-3. Yayılım Gösteren Koksidiyoidomikoz Yönünden Risk Faktörleri

Risk Faktörü	En Yüksek Risk
Yaş	Süt bebekleri ve yaşlılar
Cinsiyet	Erkek
Genetik	Filipinli > Afrikalı Amerikan > Yerli Amerikan > Hispanik > Asyalı
Serum KF antikor titresi	> 1:32
Gebelik	Gebeliğin sonları ve doğum sonrası evre
Deri testi	Negatif
Baskılanmış hücresel bağışıklık	Malinite, kemoterapi, steroid tedavisi, HIV enfeksiyonu

Mitchell TG: Systemic fungi. In Cohen J. Powderly WG (eds): Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'den alınmıştır.

çünkü aşırı yağmurlar organizmanın nitrojen toprak atıklarında üremesini kolaylaştırır ve bunu izleyen kuraklık ve rüzgar koşulları da artrokonidyumların aeresolleşmesini kolay hale getirir (Şekil 73-6'ya bakınız). Koksidiyoidomikozun ortaya çıkması esas olarak artrokonidyumların solunmasıyla olur ve endemik bölgelerde enfeksiyon oranı erken erişkinlik döneminde %16 ila %42 arasında olabilir. Koksidiyoidomikoz insidansı endemik alanlarda yılda 100,000 kişide yaklaşık 15 olgudur; bununla birlikte 65 yaş ve üstü kişileri (100,000'de ~36) ve HIV enfeksiyonu olanları (100,000'de ~20) orantısız bir şekilde etkilediği bilinmektedir.

Klinik Sendromlar

C. immitis muhtemelen, tüm insan mikotik patojenlerinin en virülan olanıdır. Sadece birkaç artrokonidyumun solunması primer koksidiyoidomikoz oluşturur. Bu tablo asemptomatik pulmoner hastalık (hastaların ~ 60%'ı) şeklinde seyredebildiği gibi ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve kilo kaybıyla kendini gösteren ve kendiliğinden düzelen grip benzeri bir tablo şeklinde de seyredebilir. Primer koksidiyoidomikozlu hastalarda, immün kompleks oluşumuna bağlı olarak eritematöz maküler döküntüler, eritema multiforme ve eritema nodosum gibi çeşitli alerjik reaksiyonlar (~%10) ortaya çıkabilir.

Primer hastalık genellikle tedavisiz düzelir ve yeniden oluşacak bir enfeksiyona karşı güçlü, spesifik bir bağışıklık ortaya çıkarır. Bu durum koksidiyoidin deri testi ile saptanır. Hastalığın 6 hafta ya da daha uzun süre semptomatik olarak seyrettiği hastalarda, hastalık sekonder koksidiyoidomikoza ilerler ve bu durumda nodüller, kaviter hastalık ya da ilerleyici pulmoner hastalık (olguların %5'i) söz konusu olabilir. Bu popülasyonun yaklaşık %1'inde tek ya da çoklu sistem yayılımı ortaya çıkar. Enfeksiyonun ekstrapulmoner yerleşim gösterdiği bölgeler deri, yumuşak dokular, kemikler, eklemler ve meninkslerdir. Belirli etnik gruplardaki kişiler (örn., Filipinli, Afrikalı Amerikan, Yerli Amerikan ve Hispanikler) hastalığın yayılım göstermesi açısından en yüksek riski taşırlar ve meningeal tutulum da ortak bir sekel olarak kendini gösterir (Tablo 73-3). Etnik özelliğin yanı sıra, erkekler (9:1), hamileliğin son üç ayındaki gebe kadınlar, hücresel bir bağışıklık yetmezliği olan bireyler (AIDS, organ transplant alıcıları ve tümör nekrozis faktör [TNF] antagonistleri ile tedavi edilenler) ve uç yaşlarda olan kişiler yayılım gösteren hastalık gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar (Tablo 73-3'e bakınız). Yayılım gösteren hastalıkta tedavi uygulanmazsa mortalite %90'ın üzerindedir ve kronik enfeksiyon sıktır.

Laboratuvar Tanı

Koksidiyoidomikoz tanısı doku ya da diğer klinik materyalin histopatolojik incelenmesi, kültürde mantarın izolasyonu ve serolojik testlerin kullanılmasıyla konur (Tablo 73-2'ye bakınız). Balgamda, eksüdalarda ya da dokuda endosporlu sferüllerin direkt mikroskobik olarak gösterilmesi tanı koymak için yeterlidir (Şekil 73-8'e bakınız) ve kültürde üretildiği zaman küfün hayli enfeksiyöz özellikte olması nedeniyle, bu yöntem kültüre tercih edilir. Klinik eksüdalar kalkoflor beyazı içeren %10-20'lik KOH preparatı hazırlanarak direkt olarak incelenmelidir. Doku biyopsileri H&E ya da GMS veya PAS gibi spesifik mantar boyaları ile boyanabilir (Şekil 73-8'e bakınız).

Klinik örneklerin 25°C'de rutin mikolojik besiyerlerinde kültürleri yapılabilir. *C. immitis* kolonileri 3-5 gün içinde gelişir ve tipik sporlanma 5-10 gün içinde görülebilir. Mantarın oldukça enfeksiyöz tabiatı nedeniyle, tüm plak veya tüpler gaz geçirgen bant (plaklar) ya da vidalı kapak (tüpler) kullanılarak kapatılmalı ve sadece uygun biyogüvenlik kabinlerinde incelenmelidir. Kültürden *C. immitis* identifikasyonu, ekzoantijen immünodiffüzyon testi ya da nükleik asit hibridizasyon kullanılarak yapılabilir. İn vitro olarak, küfün sferüle dönüşümü bir araştırma amacı dışında genelde denenmez.

İlk aşamada tarama amaçlı kullanım, doğrulama ya da prognostik değerlendirme için birkaç serolojik yöntem

bulunmaktadır (Tablo 73-2'ye bakınız). İlk tanı konulurken, immünodiffüzyon (ID) testiyle lateks partikül aglütinasyon (LP) testinin birlikte kullanılması olguların yaklaşık %93'ünü saptar. Kompleman fiksasyon testi (KF) ve tüp presipitin (TP) testleri prognozun yanı sıra tanıda da kullanılabilir. Prognostik incelemelerde sıklıkla seri hazırlanmış KF titreleri kullanılır. Yükselen titreler kötü prognoz işaretidir, düşen titreler ise iyileşmeyi gösterir. İdrarda antijen tespit eden ticari bir test vardır, ancak bu testin tanıda nasıl bir rol oynadığı belirli değildir.

Tedavi

Primer koksidiyoidomikozlu bireylerin çoğu spesifik antifungal tedavi gerektirmez. Organ transplantasyonu, HIV enfeksiyonu, yüksek doz kortikosteroidler gibi risk faktörlerinin bir arada olması ya da beklenmedik şekilde ciddi enfeksiyon kanıtlarının varlığı tedaviyi gerekli kılar. Hamileliğin üçüncü trimestrinde ya da erken postpartum döneminde oluşan primer koksidiyoidomikoz amfoterisin B tedavisi gerektirir.

Bağışıklık sistemi bozulan hastalar veya diffüz pnömoni gelişenler amfoterisin B ile tedavi edilmeli ve ardından da idame tedavisi olarak bir azol (flukonazol ya da itrakonazol) başlanmalıdır. Toplam tedavi süresi en az bir yıl olmalıdır. Bağışıklık sistemi bozulan hastalarda sekonder profilaksi olarak oral bir azol kullanılarak idame tedavisi sürdürülmelidir.

Kronik kaviter pnömoni en az 1 yıl boyunca oral bir azol ile tedavi edilmelidir. Yanıtın yeterli olmadığı durumlarda başvurulacak alternatifler; diğer bir azole geçmek (örn., itrakonazolden flukonazole), flukonazol kullanıldığı durumlarda azolün dozunu arttırmak ya da amfoterisin B'ye geçmektir. Cerrahi tedavi; bir kavitenin plevra boşluğuna açılması, hemoptizi ya da tedaviye dirençli lokalize lezyonların varlığında gereklidir.

Ekstrapulmoner yayılım gösteren fakat meninks tutulumu olmayan enfeksiyonların tedavisi, flukonazol ya da itrakonazolden biri ile yapılacak olan oral azol tedavisine dayanır. Vertebra tutulumunun gerçekleştiği ya da klinik yanıtın yetersiz olduğu durumlarda, uygun cerrahi debritman ve stabilizasyonla birlikte amfoterisin B tedavisi önerilmektedir.

Meningeal koksidiyoidomikoz, süresiz olarak flukonazol veya itrakonazol (santral sinir sistemine geçişinin zayıf olması nedeniyle ikinci seçenektir) verilerek tedavi edilir. İntratekal amfoterisin B uygulaması, bu yoldan verildiğinde oluşturduğu toksisite nedeniyle, sadece azol tedavisinin başarısız olduğu durumlarda önerilir.

Histoplazmoz (Klinik Olgu 73-3)

Histoplazmoz, *Histoplasma capsulatum*'un iki varyetesi tarafından oluşturulur: *H. capsulatum* var. *capsulatum* ve *H. capsulatum* var. *duboisii* (Tablo 73-1'e bakınız). *H. capsulatum* var. *capsulatum* ABD'nin doğu yarısı ve Latin Amerika'nın büyük bir kısmında pulmoner ve yayılım gösteren enfeksiyonlara neden olurken, *H. capsulatum* var. *duboisii* ise esas olarak deri ve kemik lezyonları oluşturur ve Afrika'nın tropikal bölgelerine sınırlıdır (Şekil 73-2'ye bakınız).

Klinik Olgu 73–3. Yayılım Gösteren Histoplazmoz

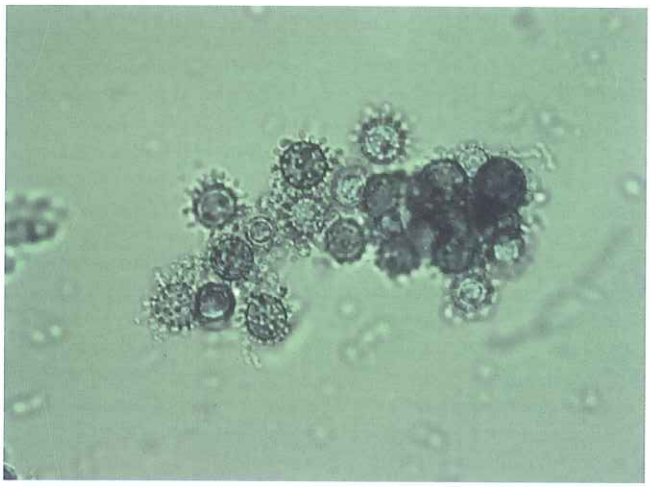
Mariani ve Morris (Infect Med 24(Suppl 8):17-19, 2007) AIDS'li bir hastada, yayılım gösteren bir histoplazmoz olgusu tanımlamışlardır. Hasta, 42 yaşında, El-Salvador'lu bir kadındı ve antibiyotik tedavisine rağmen sağ burun deliği, yanak ve dudağı da kapsayan ilerleyici dermatozun değerlendirilmesi için hastaneye başvurmuştu. Kadın HIV pozitifti (CD4 lenfosit sayısı 21/mikrolitre) ve son 18 yıldır Miami'de yaşıyordu. Lezyon ilk kez hastaneye başvurmadan 3 ay önce sağ burun deliğinde ortaya çıkmıştı. Hasta hekime başvurmuş ve oral antibiyotiklerle yapılan tedavisi başarısız olmuştu. Bunu izleyen 2 ay boyunca, lezyon sağ burun deliğini ve yanağı içine alacak şekilde büyümüş ve bu tabloya ateş, kırıklık ve yaklaşık 23 kg'lık kilo kaybı eşlik etmişti. Sağ burun deliğinin üst tarafında üst dudağa kadar uzayan nekrotik bir alan gelişmiş ve hastanın ülke kökeni ve bir tatarcık ısırığına maruz kalmış olma olasılığına dayanarak layşmanyoz ön tanısı düşünülmüştü.

Laboratuvar incelemelerinde anemi ve lemfopeni ortaya konuldu. Göğüs radyografisi normaldi ve bilgisayarlı beyin tomografisi ile sağ nazal kavitede yumuşak bir doku kitlesi gösterildi. Deri biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesinde, intrastoplazmik tomurcuklu mayalarla birlikte kronik inflamasyon görüldü. Biyopsi kültüründe *Histoplasma capsulatum* üredi ve idrarda *Histoplasma* antijen test sonuçları pozitifti. Hasta amfoterisin B ile tedavi edildi ve ardından da sonuçları iyi olan itrakonazol tedavisi uygulandı.

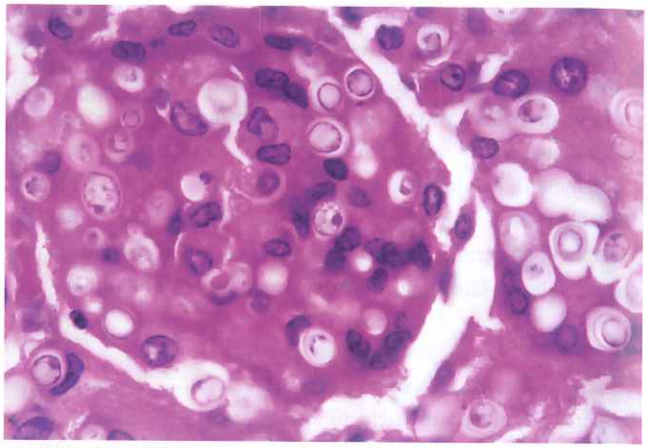
Bu olgu *H. capsulatum*'un yıllarca klinik olarak sessiz kalabileceğini, yalnızca konağın bağışıklık sisteminin baskılanması koşuluyla yeniden aktivasyon kazanacağını vurgulamaktadır. Histoplazmozun deri belirtileri, genellikle primer (sessiz) hastalıktan yayılım gösteren hastalığa ilerlemenin bir sonucudur. Histoplazmoz Güney Florida'da endemik değildir, ancak hastanın Miami'ye gelmeden önce yaşadığı Latin Amerika'nın büyük bölümünde endemiktir. Yayılım gösteren histoplazmozun zamanında ve uygun bir biçimde tedavisi için, yüksek oranda kuşku duyulması ve deri biyopsileri, kültürler ve idrar antijen testi ile doğrulama yapılması oldukça önemlidir.

Morfoloji

H. capsulatum'un her iki varyetesi de doğada ve 25°C'deki kültürlerinde hiyalen bir küf, dokuda ve 37° C'deki kültürlerinde ise hücre içinde tomurcuklu bir maya olarak bulunan ısıya bağımlı dimorfik mantarlardır (Şekiller 73-9, 73-10 ve 73-11; Tablo 73-2'ye bakınız). Kültürde, *H. capsulatum* var. *capsulatum* ve var. *duboisii*'nin küf formları makroskobik ve mikroskobik olarak birbirinden ayırt edilemez. Küf kolonileri yavaş ürer ve birkaç günle bir hafta sonrasında beyaz ya da kahverengi hifal koloniler gelişir. Küf formu iki tip konidyum meydana getirir: (1) kısa konidyoforların üzerinde oluşan, büyük (8-15 µm), kalın duvarlı ve üzerinde çivi benzeri çıkıntılar bulunan yuvarlak makrokonidyumlar (tüberküllü makrokonidyumlar) (Şekil 73-1 ve 73-12'ye bakınız) ve (2) sapsız ya da kısa saplar üzerinde oluşan ve düzgün ya da hafifçe pürtüklü duvarı olan küçük, oval (2-4 µm) mikrokonidyumlar (Şekil 73-1 ve 73-12'ye bakınız). Maya hücreleri ince duvarlı, oval ve 2-4 µm boyutlarında (var. *capsulatum*) (Şekil 73-10'a bakınız) ya da daha kalın duvarlı ve 8-



Şekil 73–9. Tüberküllü makrokonidyumların görüldüğü *Histoplasma capsulatum*'un küf evresi.



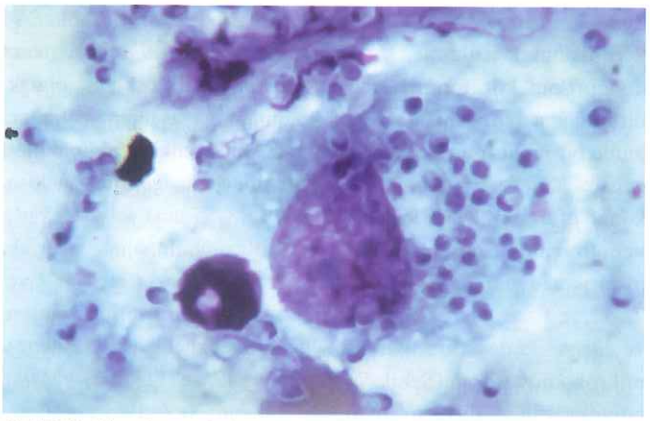
Şekil 73–11. H&E ile boyanmış doku kesitinde *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*'nin hücre içi maya formları görülmektedir. *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

10 µm (var. *duboisii*) (Şekil 73-11'e bakınız). Her iki *H. capsulatum* varyetesinin maya hücreleri de in vivo olarak hücre içindedir ve tek çekirdeklidir (Şekil 73-10 ve 73-11'e bakınız).

Epidemiyoloji

Histoplazmoz capsulati ABD'de Ohio ve Mississippi Irmak vadilerinin geniş alanlarında lokalizedir. Meksika ile Orta ve Güney Amerika boyunca da ortaya çıkar (Şekil 73-2 ve Tablo 73-1'e bakınız). Histoplazmoz duboisii ya da Afrika histoplazmozu, Afrika'nın Gabon, Uganda ve Kenya'yı kapsayan tropikal alanlarına sınırlıdır (Şekil 73-2 ve Tablo 73-1'e bakınız).

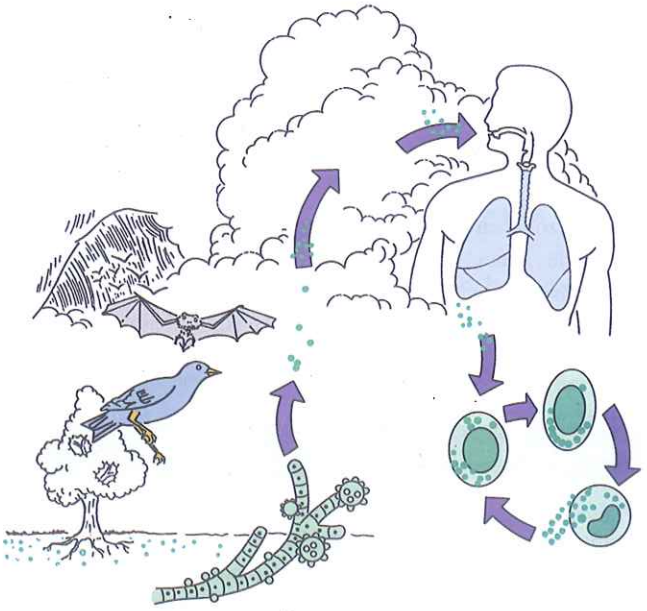
H. capsulatum'un her iki varyetesinin de miçelyal formunun doğal yaşam alanı, kuş ya da yarasa dışkılarıyla kontamine alanlar gibi, yüksek nitrojen içeriğine sahip olan topraklardır. Histoplazmoz salgınları kuş tünekleri, mağaralar ve yıkık binalara ya da yıkım ve kazı içeren kentsel ıslah projelerine maruz kalma ile ilişkilidir. Karıştırılan topraktaki mikrokonidyumların ve hif parçalarının aerosolleşmesinin, daha sonra da maruz kalan bireyler tarafından bunların solunmasının, bu salgınların temelini oluşturduğu düşünülmektedir (Şekil 73-12). Yayılma hızı bu maruziyetlerin belirli kısmında %100'e ulaşabilirse de, olguların çoğu asemptomatik kalır ve sadece deri testi ile saptanır. Bağışıklık sistemi bozulmuş bireyler ve çocuklar, iki *Histoplasma* varyetesi ile de semptomatik hastalık gelişimine daha yatkındırlar. Hastalığın yeniden aktivasyonu ve yayılım göstermesi, özellikle AIDS'liler olmak üzere, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler arasında yaygındır.



Şekil 73–10. Giemsa ile boyanmış preparatta, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*'un hücre içi maya formları görülmektedir.

Klinik Sendromlar

Her iki histoplazmoz varyetesi için de enfeksiyonun olağan yolu mikrokonidyumların solunum yolu ile alınmasıdır. Bunlar daha sonra akciğerde mayalara dönüşürler. Sonrasında lokalize kalabildikleri gibi, kan yoluyla ya da lenfatik sistem aracılığıyla yayılım gösterebilirler (Şekil 73-12'ye bakınız).



Şekil 73–12. *Histoplasma capsulatum*'un doğadaki küf (saprobik) ve maya (parazitik) döngüsü.

Mikrokonidyumlar pulmoner makrofajlar ve nötrofillerce hızla fagosite edilirler. Parazitik maya formuna dönüşümün hücre içinde gerçekleştiği düşünülmektedir.

Histoplazmoz Capsulati

H. capsulatum var. *capsulatum*'un neden olduğu histoplazmozun klinik görünümü maruziyetin yoğunluğuna ve konağın immünolojik durumuna bağlıdır. Düşük yoğunlukta bir maruziyetten sonra bireylerin %90'nında asemptomatik enfeksiyon meydana gelir. Daha yoğun bir inokülumla karşılaşma durumundaysa bireylerin çoğunda bazı semptomlar ortaya çıkar. Akut pulmoner histoplazmozun kendiliğinden düzelen formu ateş, titreme, baş ağrısı, öksürük, kas ağrısı ve göğüs ağrısının bulunduğu gribe benzer bir hastalık şeklinde kendini gösterir. Hiler ya da mediyastinal adenopatiye ve yama tarzındaki pulmoner infiltratlara ait radyografik kanıtlar görülebilir. Akut enfeksiyonların çoğu destekleyici tedavi ile düzelir ve spesifik antifungal tedavi gerektirmez. Nadir durumlarda, genellikle de çok yoğun bir inoküluma maruz kalma sonrasında, akut solunum sıkıntısı sendromu görülebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda, bronşiyal obstrüksiyonla birlikte seyreden persistan lenfadenopati, artrit, artralji ya da perikardit gibi inflamatuvar sekeller görülebilir. Histoplazmozun diğer nadir bir komplikasyonu **mediyastinal fibrozis** olarak bilinen bir durumdur ve bu tabloda, konağın organizmaya karşı sergilediği inatçı yanıt yoğun fibrozisle sonuçlanabilir, ayrıca kalp ve büyük damarlar da dahil olmak üzere mediyastinal yapılar sıkışabilir.

İlerleyici pulmoner histoplazmoz, yılda yaklaşık 100,000'de 1 olguda akut enfeksiyonun ardından gelişebilir. Kronik pulmoner semptomlar apikal kaviteler ve fibrozisle ilişkilidir ve önceden altta yatan pulmoner hastalığı olan olgularda görülme olasılığı daha fazladır. Bu lezyonlar genelde kendiliğinden düzelmez ve organizmanın inatla varlığını sürdürmesi, ilerleyici harabiyet ve fibrozise yol açar. Bu tablo, organizmaya verilen bağışık yanıt sonucunda sekonder olarak ortaya çıkar.

Yaygın histoplazmoz, erişkinlerdeki 2000 akut enfeksiyonun 1'inde ortaya çıkar. Çocuk ve bağışıklık sistemi bozulmuş erişkinlerde oran çok daha yüksektir. Yayılım sonucu ortaya çıkan hastalık kronik, subakut ya da akut bir seyir gösterebilir. Kronik seyirli yaygın histoplazmoz kilo kaybı ve halsizlikle karakterizedir, buna ateş de eşlik edebilir. Oral ülserler ve hepatosplenomegali yaygın biçimde görülür.

Subakut seyirli yaygın histoplazmoz ateş, kilo kaybı ve kırıklıkla kendini gösterir. Orofarengeal ülserler ve hepatosplenomegali göze çarpar. Kemik iliği tutulumu sonucunda anemi, lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkabilir. Tutulum gözlenen diğer yerler adrenaller, kalp kapakları ve santral sinir sistemidir. Tedavi edilmeyen subakut yaygın histoplazmoz 2-24 ay içinde ölümle sonuçlanır.

Akut seyirli yaygın histoplazmoz; AIDS'liler, organ transplant alıcıları, steroid ve bağışıklığı baskılayan diğer kemoterapileri alanlar da dahil olmak üzere, ciddi olarak bağışıklığı baskılanmış bireylerde en sıkça görülen fulminan bir tablodur. Ayrıca, 1 yaşın altındaki küçük çocuklar ve tıbben düşkün durumdaki erişkinler de, mantara yeteri kadar maruziyet oluştuğunda risk altındadırlar. Diğer histoplazmoz formlarının aksine, akut yaygın hastalık ateş, hipotansiyon, pulmoner infiltratlar ve akut solunum sıkıntısının eşlik ettiği septik şok benzeri bir tablo ile kendini gösterebilir. Oral ve gastrointestinal ülserasyonlar ve kanama, adrenal yetmezlik, menenjit ve endokardit de görülebilir. Tedavi edilmezse, akut yaygın histoplazmoz günler ila haftalar içerisinde öldürücü seyreder.

Histoplazmoz Duboisii

Klasik histoplazmozun aksine, Afrika histoplazmozunda pulmoner lezyonlar sık görülmez. Histoplazmoz duboisii'nin lokal seyreden şekli, deri ve kemik lezyonları ile birlikte bölgesel lenfadenopati ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır. Deri lezyonları papüler veya nodüler vasıftadır ve nihayetinde apse oluşumuna doğru gelişim gösterir ve sonrasında da ülserleşirler. Hastaların yaklaşık üçte birinde, osteoliz ve birbirine yakın eklem tutulumu ile kendini gösteren kemik lezyonları görülür. Kranyum, sternum, kaburgalar, omurga ve uzun kemikler en sık tutulan yerlerdir ve bunların üzerinde sıklıkla abseler ve akıntılı sinüsler görülür.

Yaygın histoplazmoz duboisii'in daha fulminan bir formu, bağışık yetmezlik durumunun derin düzeyde seyrettiği bireylerde görülebilir. Kemik iliği, karaciğer, dalak ve diğer organlara hematojen ve lenfatik yayılım olur. Bu tabloda ateş, lenfadenopati, anemi, kilo kaybı ve organomegali belirgindir. Hastalığın bu formu hemen tanı konup tedavi edilmezse her zaman ölümcüldür.

Laboratuvar Tanı

Histoplazmoz tanısı direkt mikroskopi, kan, kemik ya da diğer klinik materyallerin kültürü, kan ve idrarda serolojik olarak antijen saptanması ile konulabilir (Tablo 73-4; Tablo 73-2'ye bakınız). Organizmanın maya formu Giemsa, GMS ya da PAS boyaları ile boyanmış balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı, periferik kan yayması, kemik iliği ve dokularda saptanabilir (Şekil 73-10'a

Tablo 73-4. Histoplazmoz için Laboratuvar Testleri

Test	Hastalık Durumlarındaki Duyarlılık (% Gerçek Pozitifler)		
	Yayılım gösteren	*Kronik Pulmoner*	*Kendiliğinden Düzelen**
Antijen	92	21	39
Kültür	85	85	15
Histopatoloji	43	17	9
Seroloji	71	100	98

Wheat LJ: Endemic mycoses. In Cohen J, Powderly WG (eds): infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004'den alınmıştır.
**Akut pulmoner histoplazmoz, romatolojik sendrom ve perikarditi içerir.*

bakınız). Doku kesitlerinde, *H. capsulatum* var. *capsulatum*'un hücreleri maya benzeri, hiyalen, yuvarlak ila oval, 2-4 µm çapında, tek çekirdekli ve dar bir boyunla bağlanmış tek bir tomurcuklu şekildedir. Hücreler genellikle hücre içi yerleşimlidir ve grup halinde bir arada bulunurlar. *H. capsulatum* var. *duboisii* hücreleri de hücre içi yerleşim gösterir, maya benzeridir ve tek çekirdeklidirler. Ancak daha büyüktür (8-15 µm) ve "çift konturlu" kalın duvarları vardır. Organizmalar genellikle makrofajlar ve dev hücreler içindedir (Şekil 73-11'e bakınız).

Yaygın hastalığın geliştiği hastalarda organizma yükünün fazla olması nedeniyle, solunum örnekleri, kan, kemik iliği ve doku kültürleri değerlidir. Kendiliğinden düzelen ya da lokal seyreden hastalıkta kültürlerin yararı daha azdır (Tablo 73-4'e bakınız). Kültürde miçelyal formun üremesi yavaştır ve etken izole edildikten sonra identifikasyonun maya fazına dönüşüm, ekzoantijen testi ya da nükleik asit hibridizasyon ile doğrulanması gerekir. Diğer dimorfik patojenlerde olduğu gibi, *Histoplasma* kültürleri de bir biyogüvenlik kabininde dikkatle yapılmalıdır.

Histoplazmozun serolojik tanısında hem antijen hem de antikor saptayan testler kullanılır (Tablo 73-2'ye bakınız). Antikor saptama yöntemleri, bir kompleman fiksasyon (KF) deneyini ve immünodiffüzyon (ID) testini içerir. Bu testler genellikle duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için birlikte kullanılır, fakat akut durumlarda ikisi de yararlı değildir; KF ve ID testleri, yaygın enfeksiyonu olan bağışıklık sistemi bozuk hastalarda çoğu kez negatiftir.

Enzim immunoassay ile serum ve idrarda *Histoplasma* antijeninin saptanması, özellikle yayılım gösteren hastalığın tanısında oldukça yararlı hale gelmiştir (Tablo 73-2 ve 73-4'e bakınız). Antijen saptamanın duyarlılığı idrar örneklerinde kandan daha fazladır ve kronik pulmoner hastalıkta %21, yaygın hastalıkta ise %92 olacak kadar geniş bir aralıkta seyreder. Ardışık antijen ölçümleri, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve hastalık nüksünü ortaya koymak amacıyla kullanılabilir.

Tedavi

Histoplazmozlu hastaların çoğu tedavi edilmeksizin iyileştiğinden, ilk önce spesifik antifungal tedavinin gerekip gerekmediği kararı verilmelidir. Bağışıklık sistemi normal görünen bazı hastalarda ortaya çıkan nispeten ciddi enfeksiyonda, hastalar uzun süren semptomlar sergileyebilir ve itrakonazol tedavisinden yarar görebilirler. Hipoksemi ve akut solunum sıkıntısı sendromu ile birlikte seyreden şiddetli akut pulmoner histoplazmoz olgularında, akut olarak amfoterisin B verilmeli ve ardından 12 haftayı tamamlayacak şekilde oral itrokanazol başlanmalıdır.

Tedavi edilmeden bırakılırsa ilerleyeceği bilindiğinden, kronik pulmoner histoplazmoz da tedavi gerektirir. Amfoterisin B tedavisini takiben 12-24 ay süreyle itrokanazol tedavisi önerilmektedir.

Yaygın histoplazmoz amfoterisin B tedavisine genellikle iyi yanıt verir. Hasta stabil hale geldikten sonra, 6-18 aydan daha uzun verilmek üzere oral itrakonazol tedavisine geçilebilir. AIDS'li hastalarda hayat boyu itrakonazol tedavisine ihtiyaç duyulabilir.

Santral sinir sistemi histoplazmozu tedavi edilmezse her zaman ölümcüldür. Seçilecek tedavi, amfoterisin B'nin ardından 9-12 ay süreyle uygulanacak olan flukonazol tedavisidir.

Ciddi obstrüktif mediyastinal histoplazmozlu hastalar amfoterisin B tedavisine ihtiyaç duyar. Ayaktan hastalar için itrakonazol kullanılabilir.

Parakoksidiyoidomikoz

Parakoksidiyoidomikoz dimorfik patojen olan *Paracoccidioides brasiliensis*'in neden olduğu sistemik bir mantar hastalığıdır. Bu enfeksiyon **Güney Amerika blastomikozu** olarak da bilinir ve Latin Amerika ülkelerindeki başlıca dimorfik endemik mantar enfeksiyonudur. Primer parakoksidiyoidomikoz, genç insanlarda, genellikle kendiliğinden düzelen pulmoner bir tablo olarak kendini gösterir. Bu evrede nadiren ilerleyici bir akut ya da subakut seyir gösterir. Sessiz bir primer lezyonun yeniden aktivasyonu yıllar sonra ortaya çıkabilir ve bunun sonucunda kronik ilerleyici pulmoner hastalık gelişebilir. Bu esnada diğer organ tutulumları da olabilir.

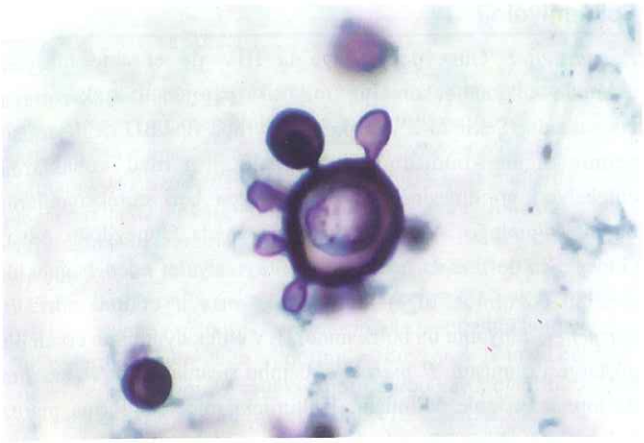
Morfoloji

P. brasiliensis'in küf fazı 25°C'deki in vitro koşullarda yavaş ürer. Beyaz koloniler 3-4 haftada belirgin hale gelir, sonunda kadifemsi bir görünüm alır. Tüysüz, buruşuk ve kahverengimsi koloniler de görülebilir. Miçelyal form tanımlayıcı ve tanı koydurucu değildir: hiyalen, septumlu ve ara yerlerde klamidokonidyumların yerleşmiş olduğu hifler vardır. Spesifik identifikasyon için maya formuna dönüşüm ya da ekzoantijen testi gerekir.

Karakteristik maya formu dokuda ve 37°C'deki kültürde görülür. Değişik büyüklükte (3-30 µm ya da daha büyük çapta), oval ya da yuvarlak, duvarları ışığı çift kıran maya benzeri hücrelerde tek ya da birden fazla tomurcuğun (blastokonidyumlar) bulunması bu mantarın özellikleridir (Şekil 73-13). Blastokonidyumlar ana hücreye dar bir boyunla bağlanmıştır ve tek bir hücreden çeşitli büyüklükte altı ya da daha fazla tomurcuk oluşabilir: bu morfoloji "gemici dümeni" olarak adlandırılır. Blastokonidyumların değişik büyüklük ve sayıda olmaları ve ana hücreye bağlı durumda bulunmaları tanımlayıcı özelliklerdir (Şekil 73-13'e bakınız). Bu özellikler en iyi GMS boyasıyla sergilenir, fakat H&E ile boyanmış dokularda ya da klinik materyallerden hazırlanmış KOH preparatlarında da görülebilir.

Epidemiyoloji

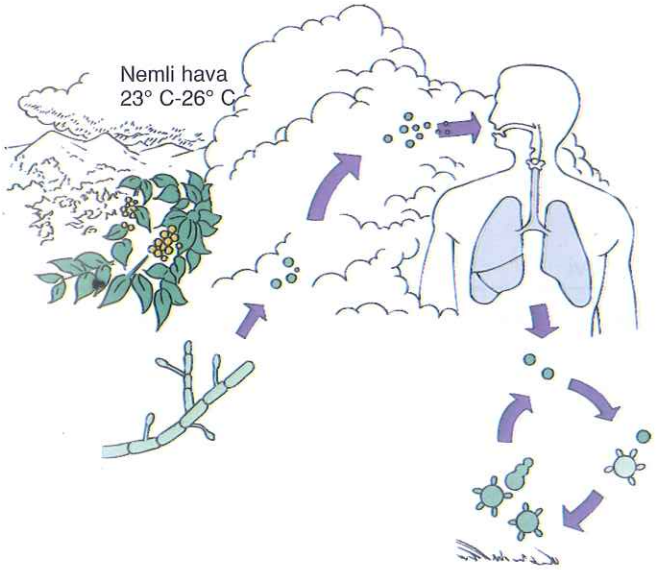
Parakoksidiyoidomikoz tüm Latin Amerika boyunca endemiktir, fakat Güney Amerika'da Orta Amerika'dan daha sıktır (Şekil 73-2'ye bakınız). İnsidansın en yüksek olduğu ülke Brezilya'dır, bunu



Şekil 73–13. *Paracoccidioides brasiliensis*'in "gemici dümeni" morfolojisine benzer çok sayıda tomurcuğunun görüldüğü GMS ile boyanmış maya formu. *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

Kolombiya, Venezüella, Ekvator ve Arjantin izler. Latin Amerika dışında tanı konulan tüm hastalar, öncesinde Latin Amerika'da yaşamışlardır. Endemik alanın ekolojik özellikleri yüksek nem, zengin bitki örtüsü, ılıman sıcaklıklar ve asidik yapıda toprak bulunmasıdır. Amazon ormanlarından Uruguay'daki yöreye özgü küçük ormanlara kadar nehirler boyunca bu koşullar hüküm sürer. *P. brasiliensis* bu bölgelerde topraktan izole edilmiştir; ancak ekolojik kaynağı iyice ortaya konmamıştır. Giriş yolu bile yeterince iyi anlaşılamamakla birlikte, bunun solunumla ya da travmatik inokulasyonla olduğu düşünülmektedir (Şekil 73-14). Doğal enfeksiyon sadece armadillolarda kaydedilmiştir.

Enfeksiyon çocuklarda (insidansı 10-19 yaşlarında zirve yapar) meydana gelmesine karşın, belirgin hastalık tablosu hem çocuklarda hem de ergenlerde sık değildir. Erişkinlerde hastalık 30-50 yaşlardaki erkeklerde daha yaygındır. Klinik olarak bariz



Şekil 73–14. *Paracoccidioides brasiliensis*'in doğadaki küf (saprobik) ve maya (parazitik) döngüsü.

hastalığı olan hastaların çoğu kırsal alanlarda yaşarlar ve toprakla yoğun temasları vardır. Epidemi ya da insandan insana bulaş ile ilgili yayınlar yoktur. Hücresel bağışıklığın baskılanmış olması hastalığın akut ilerleyici formuyla paralellik gösterir.

Klinik Sendromlar

Parakoksidiyoidomikozun akut veya kronik pulmoner formları subklinik ya da ilerleyici, yaygın hastalık formları ise akut, subakut ya da kronik tipte olabilir. Primer enfeksiyonların çoğu kendiliğinden iyileşir. Ancak, organizma uzun süre sessiz kalabilir ve konak savunmasının zayıflaması sonucu yeniden aktivasyon göstererek klinik hastalığa neden olur. Yaygın hastalığın subakut seyir gösteren bir formu, genç hastalarda ve bağışıklığı bozulmuş bireylerde görülür; belirgin lenfadenopati, organomegali, kemik iliği tutulumu ve osteomiyeliti taklit eden osteoartiküler belirtilerle seyreder. Tekrarlayan fungemiler yayılıma ve sık gözlenen deri lezyonlarına neden olur. Pulmoner ve mukozal lezyonlar hastalığın bu şeklinde görülmez.

Erişkinlerde en çok kronik pulmoner hastalık formu ortaya çıkar ve hastalığa hakim olan tek tablo da belirgin şekilde kendini gösteren respiratuvar sorunlardır. Hastalık sürekli öksürük, pürülan balgam, göğüs ağrısı, kilo kaybı, dispne ve ateşle birlikte aylar ve yıllar içinde yavaşça ilerler. Pulmoner lezyonlar nodüler, infiltratif, fibrotik ve kaviterdir.

Hastaların %25'i hastalığın sadece pulmoner belirtilerini sergilemelerine karşın, tanı ve tedavinin yapılmadığı durumda enfeksiyon akciğer dışı bölgelere yayılabilir. Akciğer dışı yerleşim alanı olarak en dikkat çeken yerler deri ve mukoza, lenf nodları, adrenal bezler, karaciğer, dalak, santral sinir sistemi ve kemiklerdir. Mukoza lezyonları ağrılı ve ülserleşmiştir, genellikle de ağız, dudaklar, dişeti ve damakta görülür. Bu bireylerin %90'ndan fazlası erkektir.

Laboratuvar Tanı

Balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı, ülser kazıntısı ya da biyopsisi, lenf nodlarından direne olan cerahat, beyin omurilik sıvısı veya dokuların mikroskobik incelemesinde, karakteristik maya formlarının gösterilmesiyle tanı konur (Tablo 73-2'ye bakınız). Organizma kalkoflor beyazı, H&E, GMS, PAS ya da Papanicolaou boyası gibi çeşitli boyama yöntemleri ile görülebilir (Şekil 73-13'e bakınız). Çok sayıda tomurcuk bulunması, *P. brasiliensis*'i *Cryptococcus neoformans* ve *Blastomyces dermatitidis*'ten ayırır.

Organizmanın kültürde izolasyonu, termal dimorfizmin gösterilmesi ya da ekzoantijen testiyle (ekzoantijen 1, 2 ve 3'ün saptanması) doğrulanmayı gerektirir. Kültürler bir biyogüvenlik kabininde çalışılmalıdır.

Antikorları göstermek için ID ya da KF testi kullanarak yapılan serolojik testler, tanı konusunda bir fikir verme ve tedaviye yanıtı değerlendirme açısından yardımcı olabilirler (Tablo 73-2'ye bakınız).

Tedavi

Hastalığın birçok formu için seçilecek tedavi itrakonazoldür ve genel olarak en az 6 ay süreyle verilmelidir. Daha ciddi ya da dirençli enfeksiyonlar amfoterisin B tedavisi gerektirebilir ve ardından da itrakonazol veya sulfonamid tedavisi eklenir. Sülfonamid tedavisinde nüksler sık görülür ve hem dozun hem de sürenin klinik ve mikolojik verilere dayanarak ayarlanması gerekir. Sık karşılaşılan nüksler bu hastalığın tedavisinde flukonazol kullanımını kısıtlamakla birlikte, flukonazol bu organizmaya karşı bir miktar etkilidir.

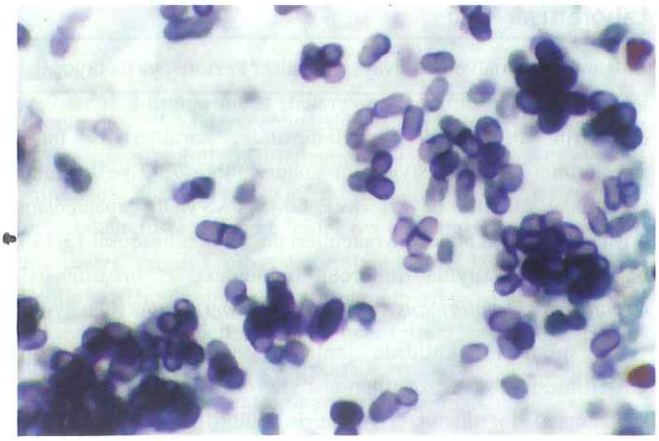
Penisilloz Marneffei

Penisilloz marneffei, dimorfik bir mantar olan *Penicillium marneffei*'nin neden olduğu, yayılım göstererek seyreden bir mikozdur. Bu enfeksiyon mononükleer fagositer sistemi tutar ve esas olarak Tayland ve Güney Çin'deki HIV ile enfekte bireylerde meydana gelir (Şekil 73-2'ye bakınız).

Morfoloji

P. marneffei dimorfik bir patojenik mantar olan tek *Penicillium* türüdür. Kültürde 25°C'deki küf fazında, cinse özgü sporlanan yapılar sergiler (Şekil 73-1'e bakınız). İdentifikasyonuna, agara yayılan kırmızı bir çözünür pigment oluşumu katkıda bulunur (Tablo 73-3'e bakınız).

Kültürde 37 °C'de ve dokuda, *P. marneffei* fizyonla bölünen ve enine bir septumu bulunan maya benzeri bir organizma olarak ürer (Şekil 73-15). Maya formu in vivo olarak hücre içindedir ve bu yönüyle *H. capsulatum*'a benzer, ancak biraz daha pleomorfik ve uzundur, tomurcuk da oluşturmaz (Tablo 73-2'ye ve Şekil 73-10 ve 73-15'e bakınız).



Şekil 73–15. *Penicillium marneffei*'nin GMS ile boyanmış maya şekilleri arasında tek, geniş ve enlemesine septumlu (ortada) olanlar da görülmektedir. *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

Epidemiyoloji

P. marneffei, Güneydoğu Asya'da HIV ile enfekte bireyler arasında dikkat çeken bir mikotik patojen olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil 73-2'ye bakınız). Avrupa ve ABD'de dışarıdan gelmiş olgular bildirilmiştir. Bağışıklığı normal konaklarda enfeksiyon görülmesine karşın, 1987'den beri enfeksiyonların büyük çoğunluğu, AIDS'li hastalarda ya da Güneydoğu Asya, Güney Çin'de ikamet eden veya burayı ziyaret eden bağışıklık sistemi bozulmuş diğer konaklarda ortaya çıkmaktadır. *P. marneffei*, dünyanın bu bölgesinde, HIV enfeksiyonunun erken bir göstergesi olmuştur. *P. marneffei* bambu sıçanlarından ve ara sıra da topraktan izole edilmiştir. Kültürdeki miçelyal forma maruz kalan bağışıklığı bozuk bir bireyde laboratuvar kaynaklı enfeksiyon bildirilmiştir.

Klinik Sendromlar

Penisilloz marneffei, duyarlı bir konağın çevreden *P. marneffei* konidyumlarını soluduğu zaman meydana gelir ve yayılım gösteren enfeksiyon gelişir. Enfeksiyon, tüberküloz ve layşmanyozun yanı sıra, histoplazmoz ve kriptokokkoz gibi AIDS ile ilişkili diğer fırsatçı enfeksiyonları taklit edebilir. Hastalarda ateş, öksürük, pulmoner infiltratlar, lenfadenopati, organomegali, anemi, lökopeni ve trombositopeni vardır. Deri lezyonları hematojen yayılımı gösterir, yüzde ve gövdede molluskum kontagiosum benzeri lezyonlar şeklinde görülür.

Laboratuvar Tanı

P. marneffei kan, kemik iliği, bronkoalveoler lavaj örnekleri ve doku gibi klinik örneklerden kolayca izole edilir. Kültürde 25-30°C'de, tipik *Penicillium* morfolojisi sergileyen ve besiyerine yayılan kırmızı bir pigment oluşturan bir küf mantarının izole edilmesi oldukça anlamlıdır. Maya formuna 37°C'de dönüşüm bunu doğrular. Buffy coat preparatlarında, kemik iliği yaymalarında, ülseratif deri lezyonlarında ya da lenf nodüllerindeki fagositler içinde oval şekilli bölünen mayaların mikroskobik olarak saptanması tanı koydurucudur (Şekil 73-15'e bakınız). Serolojik testler geliştirilme aşamasındadır.

Tedavi

Flusitozinle birlikte ya da tek başına amfoterisin B kullanılması tercih edilecek tedavidir. Amfoterisin B'nin 2 hafta süreyle verilmesinin ardından, 10 hafta süreyle de itrakonazol kullanılmalıdır. AIDS hastalarında enfeksiyon nükslerini önlemek için ömür boyu itrakonazol tedavisi gerekebilir. Flukonazol tedavisi yüksek bir başarısızlık oranına sahiptir ve önerilmemektedir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Jane ve Joan 30'lu yaşların ortalarında olan, aktif ve doğada vakit geçirmekten hoşlanan kişilerdir. Son 5 yıl içinde, güney Missouri'de mağara araştırmaları, güney Wisconsin'de dağ tırmanışı ve Arizona'da kamp yapmışlardır. Son zamanlarda Iowa'nın kırsal bir kesiminde eski bir çiftlik evini yenilemişler ve bu sırada evin arkasına bitişik olan eski bir tavuk kümesini yıkmışlardı. Bu süreçteki yaklaşık bir hafta içinde, ikisi de grip benzeri bir hastalığa yakalanmışlar ve Jane'de öksürük ve nefes darlığı meydana gelmişti. Kontrol için aile hekimliği kliniğine gitmişlerdi. Klinikte Joan iyi görünüyordu, ancak Jane'de belirgin nefes darlığı olduğu ve sağlıksız göründüğü kaydedilmişti. Doktor Jane'e akciğer röntgeni çektirmenin iyi bir fikir olduğunu düşündü. Her ihtimale karşı Joan da bir tane çektirdi. Jane'nin röntgeninde iki taraflı yaygın bir pnömoni görülmüştü. Joan'nın akciğer grafisinde pnömoni görülmemesine karşın, sağ üst lobda solit bir nodül gözlenmişti.

1. Jane ve Joan'ın maruz kaldıkları dimorfik fungal patojenler hangileridir?
2. Hangi özelliklerden dolayı bir mantara dimorfik denir?
3. Dimorfizmden başka, hangi özellik endemik mikozların tümünde ortaktır?
4. Altı dimorfik endemik patojenin yaşam döngüsünü tanımlayınız.
5. Jane'in pnömonisinin nedeni hakkında ne düşünüyorsunuz? Nasıl tanı koyarsınız?
6. Jane'in pnömonisini nasıl tedavi edersiniz?
7. Joan'da akciğer nodülüne neden olabilecekler hakkında ne düşünüyorsunuz? Nasıl tanı koyarsınız? Onu nasıl tedavi edersiniz?

Kaynakça

Brandt ME, Warnock DW: *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In Murray PR, et al. (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Chu JH, et al: Hospitalization for endemic mycoses: A population-based national study. Clin Infect Dis 42:822, 2006.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Kauffman CA: Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev 20:115, 2007.

Mitchell TG: Systemic fungi. In Cohen J, Powderly WG (eds): Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Perea S, Patterson TF: Endemic mycoses. In Anaissie EJ, Mc Ginnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology, New York, Churchill Livingstone, 2003.

Vanittanakom N, et al: *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. Clin Microbiol Rev 19:95, 2006.

Wheat LJ: Endemic mycoses. In Cohen J, Powderly WG (eds): Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

74

Fırsatçı Mikozlar

Çeviren: Emel Tümbay

Fırsatçı patojen mantarların neden olduğu invazif mikozlar son yirmi yılda önemli derecede artmıştır (Bölüm 5'deki Tablo 5-2'ye bakınız). Enfeksiyonlardaki bu artış, çok sayıda morbidite ve mortalite ile ilişkili olup (Bölüm 5'deki, Tablo 5-1'e bakınız) ciddi mantar enfeksiyonu riski taşıyan hastaların artmasına doğrudan bağlıdır. Yüksek risk altındaki gruplar; kan ve kemik iliği transplantasyonu (KİT), solid organ transplantasyonu ve büyük cerrahi geçirenler (özellikle gastrointestinal [Gİ] cerrahi), AIDS'liler, neoplastik hastalığı bulunanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi uygulananlar, ileri yaştakiler ve prematüre doğanlardır (Tablo 74-1). Fırsatçı mikozların en iyi bilinen etkenleri *Candida albicans, Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus fumigatus*'tur (Kutu 74-1). Bu patojenlere bağlı invazif mikozların hesaplanan yıllık insidansları, milyon kişiye düşen enfeksiyon sayısına göre; *Candida* için 72-290, *C. neoformans* için 30-66 ve *A. fumigatus* için 12-34'tür (Bölüm 5'deki, Tablo 5-2'ye bakınız). Bu etkenlerin yanı sıra, "diğer" fırsatçı mantarların sayıca artması da gittikçe önem kazanmaktadır (Kutu 74-1'e bakınız). Yeni ortaya çıkan patojen mantarlar: *C. albicans* ve *A. fumigatus* dışındaki *Candida* ve *Aspergillus* türleri; *Trichosporon* türleri, *Malassezia* türleri, *Rhodotorula* türleri ve *Blastoschizomyces capitatus* gibi fırsatçı maya benzeri mantarlar; Zygomycetes; *Fusarium, Acremonium, Scedosporium, Scopulariopsis, Paecilomyces* ve *Trichoderma* türleri gibi hiyalen küfler; ve oldukça çeşitlilik gösteren esmer mantarlardır (Kutu 74-1'e bakınız). Bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar; katetere bağlı fungemi ve peritonitten akciğer, deri ve paranazal sinüslerdeki lokalize enfeksiyonlara ve yaygın hematojen yayılıma kadar uzanan geniş bir yelpazede yer alır. Bu mantarların çoğu eskiden patojen olarak düşünülmezdi, ancak günümüzde sorunlu hastalarda invazif mikoz etkeni olarak tanınmaktadırlar. Daha az görülen mikozların yıllık insidans tahminleri konusunda neredeyse bir bilgi bulunmamaktadır, ancak Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control [CDC])'nin yaptığı bir toplum araştırması; yılda bir milyon kişiye düşen enfeksiyon sayısının zigomikoz için 1,7, hiyalohifomikoz (*Fusarium, Acremonium* vb.) için 1,2 ve feohifomikoz (esmer küfler) için 1,0 oranında olduğunu göstermektedir (Bölüm 5'teki, Tablo 5-1'e bakınız).

Enfeksiyon yönünden risk altındaki hastaların karmaşık yapısı ve patojen mantarların farklılığı göz önüne alındığında, fırsatçı mikozların tanı ve tedavi açısından önemli sorunlar yarattığı görülür. Tanı, yüksek düzeyde bir klinik kuşku duyulmasına (**MANTARI** düşün), kültür ve histopatoloji için uygun örneğin alınmasına bağlıdır. Daha az görülen fırsatçı mantarlara bağlı enfeksiyonların uygun tedavisi için, etken organizmanın izolasyon ve identifikasyonu çok önemlidir. Bu organizmalardan bazıları doğal olarak standart azol, ekinokandin veya poliyen tedavilerine duyarlı olmayıp (Bölüm 70'e bakınız), alternatif antifungal ilaçların kullanılmasının yanı sıra, ek olarak cerrahi girişim ve konağın altta yatan bozuk vücut direncinin düzeltilmesine gereksinim gösterebilirler.

Kandidoz

Fırsatçı patojen mantarlar arasındaki en önemli grup hiç şüphesiz ki *Candida* türleridir. *Candida* türleri, en sık rastlanan nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) etkenleri arasında, herhangi bir gram-negatif patojenin önüne geçerek, dördüncü sırada yer almaktadırlar (Tablo 74-2, Klinik Olgu 74-1). 1980 yılından günümüze kadar, *Candida*'ya bağlı KDE sıklığı her büyüklükteki hastanede ve tüm yaş gruplarında sürekli bir artış göstermiştir (Bölüm 5'deki, Tablo 5-2'ye bakınız).

Yüzden fazla *Candida* türü tanımlanmış olmakla birlikte, yalnızca az sayıdaki tür klinik enfeksiyonlarda yer alır (Kutu 74-1'e bakınız). *Candida albicans* klinik örneklerden en sık izole edilen tür olup, mukozaya ait kökenlerin %90-100'ünü ve KDE kökenlerinin ise %50-70'ini oluşturur (Tablo 74-3). *Candida*'ya bağlı tüm KDE'nin yaklaşık %95'inden etken olarak dört tür sorumludur: *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* (Tablo 74-3'e bakınız). Sık görülen bu türler arasında, sadece *C. glabrata* için gerçek anlamda KDE'nin "yeni ortaya

Tablo 74-1. Fırsatçı Mikoz Gelişimine Zemin Hazırlayan Faktörler

Faktör	Enfeksiyondaki Olası Rolü	Başlıca Fırsatçı Patojenler
Antimikrobiyal ilaçlar (sayı ve süresi)	Mantar kolonizasyonunu teşvik eder Damar içine giriş sağlar	*Candida* türleri, diğer maya benzeri mantarlar
Adrenal kortikosteroid	Bağışıklığı baskılama	*Cryptococcus neoformans, Aspergillus* türleri, Zygomycetes, diğer küfler, *Pneumocystis*
Kemoterapi	Bağışıklığı baskılama	*Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *Pneumocystis*
Hematolojik/Solid organ malinitesi	Bağışıklığı baskılama	*Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, Zygomycetes, diğer küfler ve maya benzeri mantarlar, *Pneumocystis*
Önceden var olan kolonizasyon	Mukozayı geçerek translokasyon	*Candida* türleri
Kalıcı kateter (santral venöz, basınç dönüştürücü, Swan-Ganz)	Damara doğrudan giriş Kontamine ürün	*Candida* türleri, diğer maya benzeri mantarlar
Total parenteral beslenme	Damara doğrudan giriş Kontamine infüzyon sıvısı	*Candida* türleri, *Malassezia* türleri, diğer maya benzeri mantarlar
Nötropeni (Lökosit <500/mm^3)	Bağışıklığı baskılama	*Aspergillus* türleri, *Candida* türleri, diğer küfler maya benzeri mantarlar
Geniş cerrahi veya yanıklar	Enfeksiyon yolu Damara doğrudan giriş	*Candida* türleri, *Fusarium* türleri, Zygomycetes
Solunum desteği	Enfeksiyon yolu	*Candida* türleri, *Aspergillus* türleri
Hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalma	Patojenlerle karşılaşma İlave risk faktörleri ile karşılaşma	*Candida* türleri, diğer maya benzeri mantarlar, *Aspergillus* türleri
Hemodiyaliz, periton diyalizi	Enfeksiyon yolu Bağışıklığı baskılama	*Candida* türleri, *Rhodotorula* türleri, diğer maya benzeri mantarlar
Kötü beslenme	Bağışıklığı baskılama	*Pneumocystis, Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*
HIV enfeksiyonu/AIDS	Bağışıklığı baskılama	*Cryptococcus neoformans, Pneumocystis, Candida* türleri
Uç yaşlar	Bağışıklığı baskılama Çok sayıda eşlik eden hastalık	*Candida* türleri

çıkan" etkeni tanımlaması yapılabilir. Bu durum kısmen, bu türün azollere ve diğer sık kullanılan antifungal ilaçlara olan doğal ve edinilmiş direncine bağlıdır. *Candida*'ya bağlı KDE etkenlerinin geri kalan %5'ini 12-14 tür oluşturur; bunlar *C. krusei, C. lusitaniae, C. dubliniensis, C. rugosa* ve diğerleridir (Kutu 74-1'e bakınız). Söz konusu türler kandidozun "ender" etkenleri olarak görülmekle birlikte, bunlardan birkaçının nozokomiyal salgınlarda yer aldığı ve/veya kullanımda olan antifungal ilaçların birine veya daha fazlasına doğal veya kazanılmış direnç gösterdikleri saptanmıştır.

Morfoloji

Tüm *Candida* türleri tomurcuklar veya blastokonidyumlar oluşturan, oval maya benzeri hücreler (3-5 µm) şeklinde bulunurlar. *Candida glabrata* dışındaki *Candida* türleri, yalancı hif ve gerçek hif de oluştururlar (Şekil 74-1; Bölüm 5'deki, Şekil 5-2A'ya ve Bölüm 69'daki Şekil 69-1'e de bakınız). Ayrıca, *C. albicans* germ tüp (Bölüm 5, Şekil 5-2) ve terminal yerleşimli, kalın duvarlı klamidokonidyumlar (Şekil 74-2) oluşturur. Birçok enfeksiyonda ikinci sıklıkta karşılaşılan *Candida* türü olan *C. glabrata*, çoğu koşulda yalancı hif, germ tüp veya gerçek hif oluşturma yeteneğine sahip değildir. Histolojik kesitlerde, tüm *Candida* türleri H&E ile zayıf boyanırken PAS, GMS ve Gridley gibi mantar boyaları ile iyi boyanır.

Kültürde *Candida* türlerinin çoğu düzgün yüzeyli, beyaz, krema kıvamında ve kabarık koloniler oluşturur. *Candida albicans* ve diğer türler **fenotipik değişime** de uğrayabilirler. Bu durumda tek bir *Candida* türü, geri dönüşümlü olarak birkaç farklı morfotip arasında değişim sergileyebilir. Bu morfotipler, baskın biçimde tomurcuklanan maya benzeri hücrelerin oluşturduğu düzgün yüzeyli tipik beyaz koloniler olabileceği gibi, esas olarak yalancı

Kutu 74-1. Fırsatçı Mikoz Etkenleri*

Candida Türleri

C. albicans
C. glabrata
C. parapsilosis
C. tropicalis
C. krusei
C. lusitaniae
C. guilliermondii
C. dubliniensis
C. rugosa

Cryptococcus neoformans ve Diğer Fırsatçı Maya Benzeri Mantarlar

Cryptococcus neoformans
Malassezia türleri
Trichosporon türleri
Rhodotorula türleri
Blastoschizomyces capitatus

Aspergillus Türleri

A. fumigatus
A. flavus
A. niger
A. versicolor
A. terreus

Zygomycetes

Rhizopus türleri
Mucor türleri
Rhizomucor türleri
Absidia türleri
Cunninghamella türleri

Diğer Hiyalen Küfler

Fusarium türleri
Acremonium türleri
Scedosporium türleri
Paecilomyces türleri
Trichoderma türleri
Scopulariopsis türleri

Esmer Küfler

Alternaria türleri
Bipolaris türleri
Cladophialophora türleri
Curvularia türleri
Exophiala türleri
Exserohilum türleri
Wangiella türleri

Pneumocystis jirovecii

*Liste tüm mantarları içermemektedir.

Tablo 74-2. Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları: Hastalığa En Sık Yol Açan Patojenler-SCOPE Sürveyans Programı

Sıra	Patojen	Kökenlerin %'si*
1	Koagülaz-negatif stafilokoklar	31.3
2	*Staphylococcus aureus*	20.2
3	*Enterococcus* türleri	9.4
4	*Candida* türleri	9.0
5	*Escherichia coli*	5.6
6	*Klebsiella* türleri	4.8
7	*Pseudomonas aeruginosa*	4.3
8	*Enterobacter* türleri	3.9
9	*Serratia* türleri	1.7
10	*Acinetobacter baumannii*	1.3

**Toplam 20,978 enfeksiyonun yüzdesi.*
Veriler Wisplinghoff H. et al: Nosocomial bloodstream infections in U.S. hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 39:309, 2004'den alınmıştır

Klinik Olgu 74–1. Kandidemi

Posteraro ve ark. (J Clin Microbiol 44:3046-3047, 2006) 35 yaşındaki bir kadında görülen tekrarlayan bir fungemi olgusu tanımlamışlardır. İntrauterin inseminasyon uygulamasının ardından, hasta 5 haftalık gestasyon sırasında görülmüştü. Hastada ateş, taşikardi ve hipotansiyonu vardı. Kandaki akyuvar sayısı mikrolitrede 23,500 bulunmuş, %78 nötrofil saptanmıştı. Spontan bir düşük yapan hastaya şiddetli koriyoamniyonit tanısı konulmuştu. Plasenta ve fetus dokularından kültür yapılmış, kan kültürleri ve vaginal sürüntü örnekleri alınmıştı. Hasta geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilmiş, ancak 5 gün sonra hastada hiçbir klinik düzelme görülmemişti. Kan ve plasenta örneklerinden yapılan kültürlerde ve ayrıca vaginal kültürde *Candida glabrata* üremişti. Flukonazolün minimal inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) etkenin duyarlı olduğunu göstermesi üzerine hasta flukonazol tedavisine alınmıştı. Dört hafta sonra, hastanın tüm semptomları ortadan kalkmış ve mantar kandan kaybolmuştu. Antifungal tedavi kesilmiş, hasta evine gönderilmiş ve sorun yoktu. Altı ay sonra hasta ateş, üşüme ve halsizlik yakınmaları ile tekrar hastaneye yatırılmıştı. Kan akyuvarları mikrolitrede 21,500'e yükselmiş ve %73 nötrofil saptanmıştı. Arka arkaya yapılan kan kültürlerinde ve ayrıca vaginal sıvı kültürlerinde yine *C. glabrata* üremişti. Tüm kökenler flukonazole dirençli bulunmuştu. Bu bulgular üzerine, hasta amfoterisin B ile tedavi edilmişti. Bir hafta içinde hastanın klinik durumu düzelmişti. Bir aylık amfoterisin B tedavisinden sonra kan kültürleri steril bulunmuş ve hasta taburcu edilmişti. Üç yıl sonra, hastada halen herhangi bir enfeksiyon belirtisi yoktu.

Hastanın bağışıklığının bozuk olmaması nedeniyle, bu olgu sık karşılaşılabilecek bir durum değildir ve hastada *C. glabrata*'ya bağlı tekrarlayan kandidemiler gelişmiştir. Başarılı görünmesine rağmen, başlangıç tedavisi olarak flukonazolun kullanılması, organizmada ilaç atım pompalarının artışını tetiklemiş ve daha sonraki kökenlerin flukonazol ve diğer azollere dirençli olmasına neden olmuştur.

Tablo 74-3. Klinikten İzole Edilen *Candida* Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı: Global Antifungal Sürveyans Programına Ait Veriler, 1997-2005

Türler	Yıllara Göre %İzolat (Test Edilen Sayı)					
	1997-2000	2001	2002	2003	2004	2005
Toplam olgu	(55,229)	(21,809)	(24,680)	(33,002)	(33,406)	(28,387)
C. albicans	70.9	65.4	61.4	62.3	62.8	65.9
C. glabrata	10.2	11.1	10.7	12.0	11.7	11.2
C. tropicalis	5.4	7.5	7.4	7.5	7.5	7.6
C. parapsilosis	4.8	6.9	6.6	7.3	6.7	5.6
C. krusei	2.2	2.5	2.6	2.7	2.3	2.4
C. guilliermondii	0.7	0.7	1.0	0.8	0.7	0.7
C. lusitaniae	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	0.6

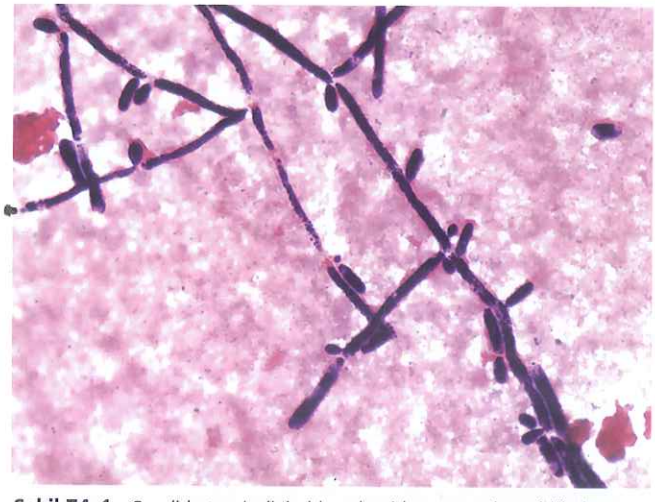
Pfaller MA, et al: Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997-2005: An 8.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 45:1735, 2007'den uyarlanmıştır.

hif ve hiflerden oluşan "havlı" veya "tüylü" koloniler de olabilir. Fenotipik değişim fenomeninin sıklığı, gen mutasyonlarından kaynaklanamayacak kadar fazla ve kitlesel dönüşüme, yani popülasyondaki tüm hücrelerin çevreden gelen sinyallere yanıt olarak fenotiplerini değiştirmesine bağlanamayacak kadar azdır. Fenotipik değişimin, *C. albicans* ve diğer türlerde yerel mikroçevredeki değişikliklere her bir hücrenin hızlı yanıt vermesi için, bir çeşit master sistemi gibi fonksiyon görme olasılığı yüksektir. Fenotipik değişimin, *C. albicans*'ın insandaki farklı çevresel mikroortamlarda yaşamını sürdürebilme yeteneğini açıkladığı varsayılmaktadır.

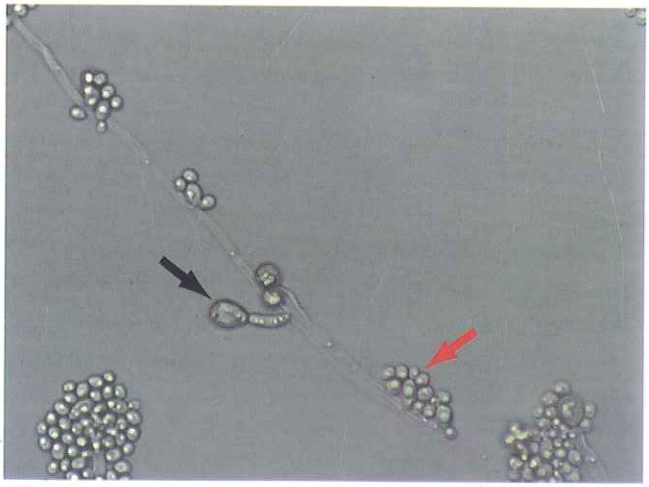
Epidemiyoloji

Candida türlerinin, insan ve diğer sıcakkanlı hayvanlarda kolonizasyon yaptıkları bilinmektedir. Bu şekilde, dünyanın her yerinde insanlarda ve doğada bulunurlar. Başlıca kolonizasyon bölgesi, ağızdan rektuma kadar olmak üzere Gİ kanaldır. Ayrıca vajina ve üretrada, deride, el ve ayak tırnaklarının altında da kommensal olarak bulunabilirler. İnsanda en sık hastalık yapan etken olan *C. albicans*, insan ve hayvanlar dışında hava, su ve toprakta da bulunmaktadır.

Sağlıklı kişilerin %25 ila %50'sinin normal ağız florasının bir parçası olarak *Candida*'yı taşıdıkları ve kökenlerin %70-80'inin *C. albicans* olduğu tahmin edilmektedir. Ağızdaki taşıyıcılık oranı, hastanede yatan hastalarda, HIV enfeksiyonu olanlar, diş protezi kullananlar ve diyabeti olanlarda, antineoplastik kemoterapi gören hastalarda, antibiyotik alanlarda ve çocuklarda önemli derecede artar. Gerçekte insanların tümü kendi Gİ kanalı boyunca bir veya birden çok *Candida* türü taşıyabilir. Taşıyıcılık düzeyleri, konağın



Şekil 74–1. *Candida tropicalis*'in blastokonidyum ve yalancı hifleri görülmektedir (Gram boyası, x 1000).



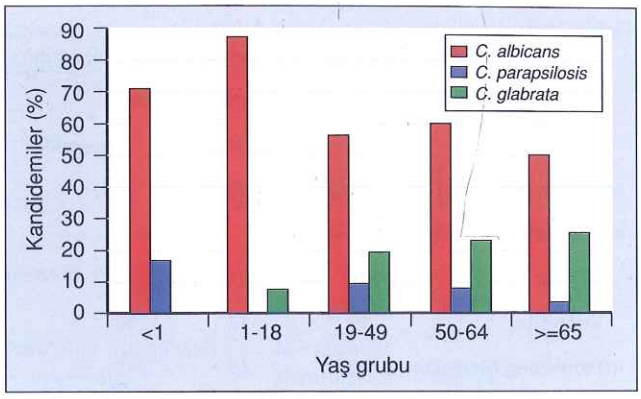
Şekil 74–2. *Candida albicans*'ın mısır unlu agardaki mikroskobik morfolojisinde iri klamidosporlar (siyah ok), blastokonidyumlar (kırmızı ok), hifler ve yalancı hifler görülmektedir.

mikropları baskılama mekanizmasının bozulduğu hastalık durumlarında veya diğer koşullarda saptanabilir seviyelere çıkar.

Candida türlerine bağlı yüzeysel mukoza ve deri enfeksiyonlarından hematojen yayılıma kadar tüm enfeksiyonların başlıca kaynağı hastanın kendisidir. Yani, kandidoz tiplerinin çoğu, konağın normal kommensal florasının enfeksiyon oluşturmak için "fırsat" yakaladığı **endojen** enfeksiyonları temsil eder. Böyle bir durumun ortaya çıkabilmesi için, konağın anti-*Candida* bariyerinin zayıflaması gerekir. *Candida*'ya bağlı KDE olgularında, organizmanın Gİ mukozadan kana geçebilmesi için önce kommensal olarak bulunduğu yerde sayıca artması ve Gİ mukoza bütünlüğündeki bozulmanın da buna eşlik etmesi gereklidir.

Belirli kandidoz tiplerinin oluşumunda *Candida*'nın **ekzojen** bulaşı da rol oynayabilir. Kontamine olmuş yıkama solüsyonlarının, vasküler basınç dönüştürücülerinin, kalp kapaklarının ve korneaların kullanımı buna ait örneklerdir. Özellikle yoğun bakım ünitesi ortamında, *Candida* türlerinin sağlık çalışanlarından hastalara ve hastadan hastaya bulaşması iyi bir şekilde belgelenmiştir. Sağlık çalışanlarının elleri, *Candida* türlerinin nozokomiyal bulaşmasında potansiyel kaynaktır.

İnsanda enfeksiyon yapabilen çeşitli *Candida* türleri arasında (Kutu 74-1 ve Tablo 74-3'e bakınız), *C. albicans* birçok enfeksiyon tipinde baskın bir rol oynamaktadır. Genital, kütanöz ve oral bölge enfeksiyonlarında *C. albicans* neredeyse her zaman tabloda yer alır. KDE ve invazif kandidozun diğer şekillerini oluşturanlar açısından bakıldığında, *Candida* türlerinin daha bir geniş aralıkta yer aldığı görülür. Bu koşulda bile, *C. albicans*'ın genel olarak baskın tür olma özelliğini sürdürmesine karşın (Tablo 74-3'e bakınız), kandan izole edilen bu ve diğer *Candida* türlerinin sıklığı, önemli derecede hastanın yaşına (Şekil 74-3) ve lokal, bölgesel veya global şartlara göre değişmektedir (Tablo 74-4). *C. albicans* ve *C. parapsilosis* süt bebekleri ve çocuklardaki KDE etkenleri olarak ön plana çıkarken, daha yaşlı bireyler arasında *C. albicans* ve *C. parapsilosis* enfeksiyonlarında bir azalma, *C. glabrata* enfeksiyonlarında ise belirgin bir artış görülür (Şekil 74-3'e bakınız). Aynı şekilde, *C. glabrata* Kuzey Amerika'da en sık KDE oluşturan türler arasında ikinci sırada olmasına karşın, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in daha sık görüldüğü Latin Amerika'da bu tür daha az sıklıkta görülür (Tablo 74-4'e bakınız). Enfeksiyonlara neden olan *Candida* türlerinin sayı ve tipleri arasındaki farklar; hastanın yaşı, bağışıklık baskılanmasındaki artış, antifungal ilaç alma veya enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki farklar gibi çok sayıda faktörden etkilenebilir. Bu faktörlerin her biri, tek başına veya diğer faktörlerle kombine bir şekilde, her kurumdaki farklı *Candida* türlerinin prevalansını etkileyebilir. Örneğin, antifungal profilaksi için azollerin (örn., flukonazol) kullanılması, bu sınıf azollere duyarlılığı az olan *C. glabrata* ve *C. krusei*'ye bağlı enfeksiyonların ortaya çıkma olasılığını arttırabilir. Benzer şekilde, enfeksiyon kontrol önlemlerindeki ve damar kateterlerinin gerekli bakımlarındaki



Şekil 74–3. Seçilen *Candida* türlerine bağlı olarak oluşan tüm kandidemilerin her yaş grubundaki yüzdesi. Veriler "Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Survey, 1998-2001." çalışmasına aittir. *(Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 20:133, 2007 çalışmasına ait verilerdir.)*

Tablo 74-4. Kan Dolaşımı Enfeksiyonundan İzole Edilen *Candida* Türlerinin Coğrafik Bölgeye Göre Dağılımı

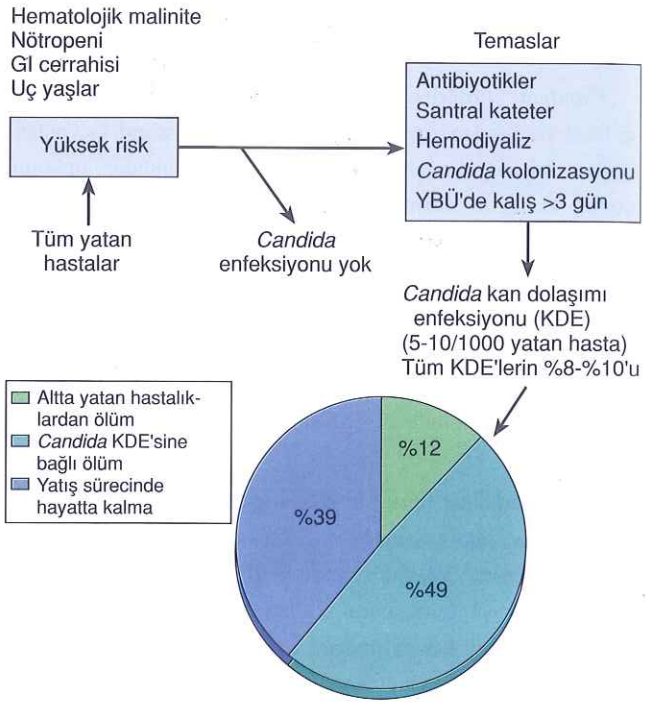
Bölge	Hastanelerin Sayısı	Kökenlerin Sayısı	Türlere Göre Kökenlerin %'si					
			CA	*CG*	*CP*	*CT*	*CK*	*Diğer*
Asya-Pasifik	17	441	73.5	10.2	8.4	3.9	3.2	0.8
Avrupa	40	775	57.6	12.9	14.1	7.5	3.4	4.5
Latin Amerika	18	560	46.6	7.5	17.1	21.3	3.6	3.3
Kanada	8	623	58.9	20.1	10.3	5.9	2.4	2.4
ABD	167	3683	54.4	18.3	13.2	9.6	2.1	2.4
Toplam	250	6082	55.9	16.2	13.1	9.6	2.5	2.7

Pfaller MA, Diekema DJ: Twelve years of fluconazole in clinical practice: Global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida. Clin Microbiol Infect 10(Suppl 1):11-23, 2004'den uyarlanmıştır.
CA, Candida albicans; CG, C. glabrata; CP, C. parapsilosis; CT, C. tropicalis; CK, C. krusei.

Tablo 74-5. Nozokomiyal *Candida* ve *Aspergillus* Enfeksiyonlarına Atfedilebilen Mortalite Yüksekliği

	Mortalite Yüzdesi		
	*Candida**		*Aspergillus*†
Mortalite Oranının Tipi	***1988***	***2001***	***1991***
Kaba Mortalite			
Olgular	57	61	95
Kontroller	19	12	10
Atfedilebilen Mortalite	38	49	85

**Kandidemili hastalar. Veriler Wey SB, et al: Hospital-acquired candidemia: Attributtable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 148: 2642-2645, 1988; ve Gudlagson O, et al: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 37: 1172-1177, 2003'den alınmıştır.*
†İnvazif akciğer aspergillozlu kemik iliği nakledilen hastalar. Veriler Pannuti CS, et al: Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: A 9-year study. J Clin Oncol 9: 1, 1991'den alınmıştır.



Şekil 74–4. Hastanede ortaya çıkan kandidemilerde genel görünüm. GI, gastrointestinal; YBÜ, yoğun bakım ünitesi. *(Pfaller MA, Wenzel RP: The epidemiology of fungal infections. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaler MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003'ten uyarlanmıştır.)*

eksiklikler, sağlık çalışanlarının ellerinden en sık izole edilen ve kateterle ilişkili fungemilerin sık karşılaşılan bir etkeni olan C. *parapsilosis* enfeksiyonlarının daha da artmasına yol açabilir.

Yatan hastalarda görülen *Candida*'ya bağlı KDE ciddi sonuçlar doğurabilir. Kandidemi gelişen yatan hastaların, *Candida*'ya bağlı olmayan KDE gelişen hastalara göre hastanede iki kat daha fazla ölüm riski taşıdıkları gösterilmiştir. Nozokomiyal (hastaneden edinilen) KDE gelişen tüm hastalar arasında, kandideminin hastanedeki ölümün bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur. Bu hastaların çoğunda altta yatan hastalıkların ciddiyeti nedeniyle mortalite tahminleri yeterince isabetli olamayabilirse de, karşılaştırmalı grup çalışmaları, direkt olarak mantar enfeksiyonuna atfedilen mortalitenin oldukça yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 74-5). Dikkati çeken diğer bir nokta ise, *Candida* türlerinin çoğuna karşı iyi etkinlik gösteren yeni antifungal ilaçların kullanılmaya başlanmasına karşın, kandidemiye atfedilen mortalitenin, 1980'lerin ortasında gözlenenden günümüze kadar bir düşüş göstermemesidir.

Nozokomiyal kandidemi epidemiyolojisi konusunda, diğer herhangi bir mantar enfeksiyonuna ilişkin olandan hiç şüphesiz daha fazlası bilinmektedir. Elde edilen kanıtlar, nozokomiyal kandidemi konusunda genel bir bakış yapılmasına olanak vermektedir (Şekil 74-4). Hastanede yatan belirli bireyler, altta yatan tıbbi durumları nedeniyle, yattıkları sürece kandidemi gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar: hematolojik maliniteli ve/veya nötropenili hastalar, Gİ cerrahi geçiren hastalar, prematüre süt bebekleri ve 70 yaşın üstündeki hastalar (Tablo 74-1 ve Şekil 74-4'e bakınız). Spesifik risk faktörü veya maruziyeti olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, hali hazırda yüksek risk taşıyan hastaların hastanede kandidemiye yakalanma olasılığı; aldıkları her sınıftan antibiyotik için yaklaşık 2 kez, bir santral venöz kateter takılıysa 7 kez, diğer anatomik bölgelerinde *Candida* kolonizasyonu bulunuyorsa 10 kez ve hastaya akut hemodiyaliz yapılmışsa 18 kez daha fazladır. Yoğun bakım ünitesi ortamında yatma, *Candida*'nın hastalar arasında bulaşmasına fırsat verir ve bunun da ilave bir bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Eldeki epidemiyolojik veriler, yukarda belirtilen risk faktörlerine sahip yüksek riskli her 1000 hastanın 5 ila 10'unda *Candida* türlerine bağlı KDE gelişeceğini göstermektedir (tüm nozokomiyal KDE'lerin %8-10'u; Tablo 74-2'ye bakınız). Bu hastaların yaklaşık %49'u yakalandıkları enfeksiyon sonucunda, %12'si ise altta yatan hastalıkları nedeniyle hayatını kaybedecek, %39'u da hastanede kaldığı sürece yaşamını sürdürecektir (Şekil 74-4'e bakınız). Bu tablo, 1980'li yılların ortasında görülenden farklılık göstermemektedir, hatta daha da kötü olabilir. Kandidemili bu hastaların yaklaşık yarısında daha etkin korunma, tanı ve tedavi yöntemleri ile prognoz düzeltilebilir. Bu yöntemler içerisinde en çok arzu edileni hiç şüphesiz korunmadır. Özellikle geniş etki spektrumlu antibiotik kullanımı sınırlanır, kateter bakımı iyi uygulamaya çalışılır ve enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı şekilde uyulursa, etkene maruz kalma titizlikle kontrol edildiğinden korunma konusunda iyi bir yaklaşım sergilenmiş olur.

Klinik Sendromlar

Uygun koşullar oluşursa, *Candida* türleri gerçekten herhangi bir organ sisteminde klinik olarak belirgin enfeksiyon oluşturabilir (Tablo 74-6). Bu enfeksiyonlar, yüzeysel mukoza enfeksiyonu ve

Tablo 74-6. *Candida* Enfeksiyonu Tipleri ve Buna Zemin Hazırlayan Faktörler

Hastalık Tipi	Zemin Hazırlayan Faktörler	Hastalık Tipi	Zemin Hazırlayan Faktörler
Orofaringeal enfeksiyon	Uç yaşlar Diş protezi kullanımı Diabetes melllitus Antibiyotik kullanımı Baş ve boyun kanseri nedeniyle radyoterapi görme Soluyarak ve sistemik kullanılan steroid Sitotoksik kemoterapi HIV enfeksiyonu Hematolojik maliniteler Kök hücre veya solid organ transplantasyonu	Endokardit	Büyük cerrahi Önceden var olan kapak hastalığı Kalp kapak protezi Damar içi uyuşturucu kullanımı Uzun süreli santral venöz kateter
		Perikardit	Göğüs cerrahisi Bağışıklık baskılanması
		Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu	SSS cerrahisi Ventriküloperitoneal şant Göz cerrahisi
Özofajit	Sistemik kortikosteroidler AIDS Kanser Kök hücre veya solid organ transplantasyonu	Göz enfeksiyonu	Travma Cerrahi
		Kemik ve eklem enfeksiyonu	Travma Eklem içi enjeksiyonlar Diyabetik ayak
Vulvovaginal enfeksiyon	Oral kontraseptifler Gebelik Diabetes mellitus Sistemik kortikosteroidler HIV enfeksiyonu Antibiyotik kullanımı	Batın enfeksiyonu	Perforasyon Batın cerrahisi Anastomoz sızıntıları Pankreatit Ayaktan sürekli periton diyalizi
		Hematojen enfeksiyon	Solid organ transplantasyonu Kolonizasyon Uzun süreli antibiyotik kullanımı Batın cerrahisi Yoğun bakım desteği Total parenteral beslenme Hemodiyaliz Bağışıklık baskılanması Uç yaşlar Kök hücre transplantasyonu
Deri ve tırnak enfeksiyonları	Lokal nem ve oklüzyon Ellerin suda kalması Periferik damar hastalığı		
Kronik mukokütanöz kandidoz	T-lenfosit defektleri		
İdrar yolu enfeksiyonu	Kalıcı idrar sondası İdrar yolunda tıkanıklık Üriner girişimler Diabetes mellitus		
Pnömoni	Aspirasyon		

Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ: Candida. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology, New York, Churchill Livingstone, 2003'ten uyarlanmıştır.

kütanöz kandidozdan karaciğer, dalak, böbrek, kalp ve beyin gibi hedef organları içeren geniş hematojen yayılıma kadarki bir aralıkta kendini gösterir. Son bahsedilen durumda, doğrudan enfeksiyona atfedilebilecek mortalite %50'ye yaklaşır (Tablo 74-5 ve Şekil 74-4'e bakınız).

Candida türlerine bağlı mukoza enfeksiyonları ("pamukçuk" olarak bilinir) orofarenkse sınırlı kalabileceği gibi özofagus ve tüm gastrointestinal kanala da yayılabilir. Kadınlarda vajina mukozası da sık karşılaşılan bir enfeksiyon bölgesidir. Bu enfeksiyonlar genellikle, yerel veya genel bağışıklık baskılanması olan bireylerde veya koşulların *Candida*'nın aşırı üremesini kolaylaştırdığı kişilerde görülür (Tablo 74-6'ya bakınız). Bu enfeksiyonlar mukoza yüzeyinde, genellikle beyaz "süt kesiği" benzeri lekeler şeklinde ortaya çıkar. Karşılaşılan diğer tablolar ise: kazınınca taze kanayan bir yüzeyin görüldüğü **psödomembranöz** tip; düz, kırmızı, bazen ağrılı alanlar şeklinde seyreden **eritematöz** tip; *Candida* türlerine bağlı olarak gelişen ve yerinden oynatılamayan beyaz epitel kalınlaşması şeklinde oluşan *Candida* **lökoplakisi;** ve ağız kenarlarında ağrılı çatlakların oluştuğu angular **cheilitis'**tir.

Candida türleri, deri yüzeyinin kapalı ve nemli olduğu yerlerde (örn., kasık, koltukaltı, ayak parmak araları, meme katlantıları) yerel deri enfeksiyonu oluşturabilirler. Bu enfeksiyonlar, eritematöz vezikülopüstüler lezyonların bulunduğu kaşıntılı bir döküntü şeklinde ortaya çıkar.

Candida'nın da yer aldığı karışık bir mikrop florası ortamında onikomikoz ve paronişi oluşabilir. Bu tabloya en sık yol açan türler *C. albicans, C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'dir.

Deri lezyonları hematojen yayılım sırasında da görülebilir. Bu lezyonların tanı açısından büyük önemi vardır; doğrudan biyopsileri yapılarak sistemik olayın etkeni saptanabilir.

Kronik mükokütanöz kandidoz ender görülen bir durumdur ve T-lenfositlerin *Candida* türlerine yetersiz bir yanıtı söz konusudur. Bu hastalarda şiddetli seyreden ve sürekli bulunan mükokütanöz *Candida* lezyonları vardır ve buna, yaygın tırnak tutulumu ve vajinit de eşlik eder. Lezyonlar şekilsiz bir granülomatöz görünüm alacak kadar irileşebilir.

Candida türlerinin neden olduğu idrar yolu tutulumu, asemptomatik mesane kolonizasyonundan hematojen yayılıma bağlı böbrek apselerine kadar değişebilir. *Candida* türleri ile mesane kolonizasyonu, bir hastaya kalıcı mesane kateteri gerekmedikçe, diyabeti olmadığı sürece, idrar yolu tıkanıklığı sıkıntısı bulunmadıkça veya öncesinde üriner girişimlerde bulunulmadıkça esas olarak görülmez. Mesanenin iyi huylu kolonizasyonu en çok bu gibi durumlarda ortaya çıkar, ancak üretrit ve/veya sistit oluşabilir. Böbreğe hematojen yolla yayılım böbrek apsesi, papiller nekroz veya üreter ya da renal pelviste "mantar topu" oluşturabilir.

Candida peritoniti ayaktan kronik periton diyalizi koşullarında ya da Gİ cerrahi sonrası anastomoz sızıntısı veya bağırsak perforasyonunda ortaya çıkar. Bu enfeksiyonlar batında lokal kalabilir, komşu organları tutabilir veya hematojen kandidoza yol açabilirler.

Hematojen kandidoz akut veya kronik olabilir ve genellikle de etkenin karın organları, kalp, gözler, kemik ve eklemler ve beyin gibi derin dokulara yerleşmesi ile sonuçlanır. Kronik hepatosplenik kandidoz belirgin veya gizli bir fungemiden sonra gelişebilir ve ateş, alkalen fosfataz yüksekliği ve karaciğer/dalakta çok sayıda lezyonla kendini göstererek yavaş bir seyir izler.

Santral sinir sistemi kandidozu, hematojen hastalığa sekonder olarak gelişebileceği gibi nöroşirürji girişimleri ve ventrikülo-peritoneal şantlar ile de ilişkili olabilir. Bu tablo bakteri meninjitini taklit edebilir veya yavaş ya da kronik bir seyir gösterebilir.

Candida türlerine bağlı kalp tutulumunun çoğu, hematojen yolla protez veya hasar görmüş bir kalp kapağına, miyokarda veya perikardiyal boşluğa etkenin yerleşmesi sonucu ortaya çıkar. *Candida parapsilosis* ile kontamine olmuş kalp kapaklarının takıldığı bildirilmiştir. Klinik tablo bakteriyel endokardite benzer, ateşin yanı sıra yeni ya da değişen bir kalp üfürümü vardır. Vejetasyonlar klasik olarak iri ve kolayca dağılabilir olduğundan, *Candida* türlerinin yaptığı endokarditlerde embolik olaylar bakteri endokarditlerine göre daha sık görülür.

Hematojen kandidoz gelişen hastalarda göz tutulumu sık olur, enfeksiyon koriyoretinit ve endoftalmit şeklinde ortaya çıkar. Bu nedenle, kandidemi riski taşıyan tüm hastalar dikkatli bir şekilde ve sık olarak oftalmolojik muayeneden geçirilmelidir. Travmatik keratit de görülebilir.

Candida türlerine bağlı kemik ve eklem enfeksiyonları hemen hemen her zaman kandidemi sekelidir. Bu enfeksiyonlar sık olarak, kandideminin başarıyla tedavi edilmesinden birkaç ay sonra ortaya çıkarlar. Benzer şekilde, gizli veya "geçici" kandidemiler iskelet sisteminde klinik olarak sonradan kendini gösteren bir enfeksiyon odağı oluşturabilir. Vertebral osteomiyelit sık görülen bir tablodur, lokal ağrı ve hafif ateş vardır.

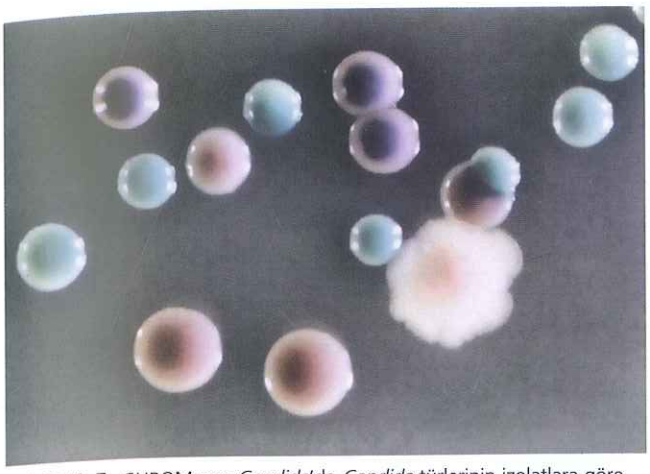
Hematojen kandidoz, olguların çoğunda gastrointestinal veya genitoüriner kanaldan kaynaklanan endojen bir enfeksiyon olmakla birlikte, kalıcı bir kateterin kontaminasyonu sonucu da oluşabilir. Kateterin bağlama yerine veya lümenine ulaşan organizmalar kateter lümeninde bir biyofilm oluşturabilir ve ardından da dolaşıma geçerler. Bu tür enfeksiyonlardaki ciddiyetin endojen bir odaktan kaynaklananlardan daha az olmamasına karşın, kateterin çekilmesi ile enfeksiyon odağı da ortadan kalkacağından daha başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler. Şüphesiz ki, eğer enfekte kateter uzak organlarda etkenin yerleşmesine neden olmuş ise, enfeksiyonun tedavisinde karşılaşılan sonuçlar ve sorunlar, endojen bir odaktan kaynaklananlarla aynı olacaktır.

Laboratuvar Tanı

Kandidozun laboratuvar tanısı, uygun klinik örneklerin alınmasını ve bunun ardından da direkt mikroskobik inceleme ve kültür yapılmasını içerir (Bölüm 69'a bakınız). Mukozaya ait veya kütanöz lezyonlardan alınan kazıntı örnekleri, kalkoflor beyazı içeren %10-20'lik KOH ile işlem gördükten sonra direkt olarak incelenebilir. Flüoresans mikroskop incelemesiyle tomurcuklanan maya benzeri şekiller ve yalancı hifler kolayca saptanabilir (Şekil 69-1'e bakınız). Standart mikolojik besiyerinde yapılacak kültür, organizmanın izole edilip daha sonra da tür seviyesinde identifikasyonuna olanak sağlar. Gittikçe artan bir uygulama olarak, bu tür örnekler CHROMagar gibi selektif bir kromojenik besiyerine doğrudan ekilmekte, bu besiyeri de örnekteki karışık *Candida* türlerini saptamaya ve morfolojik görünümlerine göre *C. albicans* (yeşil koloniler) ve *C. tropicalis* (mavi koloniler)'ın hızlı identifikasyonuna imkân vermektedir (Şekil 74-5).

Histopatolojik inceleme için doku örneği alınamadığı sürece, diğer enfeksiyon tiplerinin tümünün tanısı için kültür gerekir (Bölüm 69'a bakınız). Olanaklıysa, deri lezyonlarından biyopsi alınmalı ve histolojik kesitler GMS veya mantara özgü diğer bir boya ile boyanmalıdır. Tipik olarak tomurcuklanan mayaların ve yalancı hiflerin görülmesi kandidoz tanısı için yeterlidir (Şekil 74-6). Kan, doku ve normalde steril olan vücut sıvılarının kültürleri de yapılmalıdır. *Candida* kökenlerinin tür düzeyinde identifikasyonu, türlerin çeşitli antifungal ilaçlara yanıt konusunda gösterdikleri farklılıklar nedeniyle önemlidir (Bölüm 70'e bakınız). Tür identifikasyonu Bölüm 69'da tanımlandığı gibi, germ tüp testi (*C. albicans*), çeşitli kromojenik besiyerleri/testler (Şekil 74-5'e bakınız) ve ticari şeker asimilasyon panelleri kullanılarak yapılabilir.

Kandidoz tanısında kullanılan immünolojik, biyokimyasal ve moleküler belirteçler Bölüm 69'da tanımlanmıştır. Ne yazık ki bu yöntemler, rutin klinik tanıda kullanım için henüz uygun değildir.

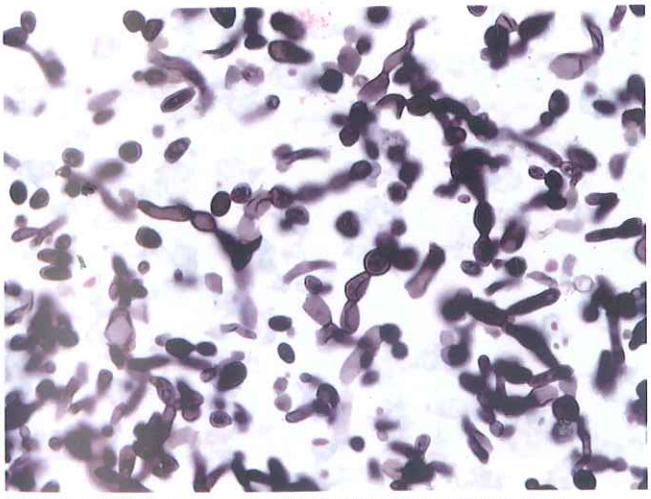


Şekil 74–5. CHROMagar *Candida*'da *Candida* türlerinin izolatlara göre ayrımı. Yeşil koloniler *C. albicans*; mavi-gri koloniler *C. tropicalis*; ve iri, pürtüklü ve açık pembe renkli koloni *C. krusei*'dir. Düzgün yüzeyli, pembe veya açık leylak rengi koloniler diğer maya türleridir (Bu besiyerinde sadece *C. albicans, C. tropicalis* ve *C. krusei* güvenli biçimde tanınabilir; diğer türler beyazdan pembeye ve açık leylak rengine kadar değişen renkte koloniler oluştururlar). *(Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003'ten alınmıştır.)*

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Kandidoz için çok çeşitli tedavi seçeneği vardır (Bölüm 70'e bakınız). Mukoza ve deri enfeksiyonları, çeşitli azol antifungalleri içeren çok sayıda farklı topikal krem, losyon, merhem ve suppozituvarlar kullanılarak tedavi edilebilirler (Tablo-70-1'e bakınız). Bu enfeksiyonların oral sistemik tedavisi de flukonazol veya itrakonazol ile yapılabilir.

Mesane kolonizasyonu veya sistit, ya mesaneye doğrudan amfoterisin B damlatılarak (mesane yıkama) ya da ağızdan flukonazol uygulayarak tedavi edilebilir. Mesane kateteri çekilmez ise, bu her iki önlemin de başarısız kalma olasılığı yüksektir.



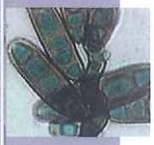
Şekil 74–6. GMS ile boyanan *Candida*'nın tomurcuklanan maya hücreleri ve yalancı hifleri görülmektedir x 1000.

Daha derin yerleşimli enfeksiyonlar sistemik tedavi gerektirir. Sistemik tedavi seçeneği enfeksiyonun tipine, enfeksiyona yol açan türe ve konağın genel durumuna bağlıdır. Çoğu durumda, kandidozun tedavisinde oral flukonazol oldukça etkili olabilir. Oral flukonazol peritonit tedavisinde kullanılabileceği gibi, invazif hastalıkta başlangıçtaki intravenöz tedavi aşamasından sonra, daha uzun süreli idame tedavisinde de kullanılabilir. Flukonazol, nötropenik olmayan hastalardaki kandidemi tedavisinde intravenöz yoldan uygulandığında etkilidir. Flukonazol profilaksisi sırasında kandidemi gelişen veya *C. krusei* ya da flukonazole dirençli *C. glabrata* enfeksiyonu olduğu kanıtlanmış hastalar ya amfoterisin B (konvansiyonel veya lipit formülasyon) ya da bir ekinokandin (anidulafungin, kaspofungin veya mikafungin) ile tedavi gerektirir. Etkenin *C. glabrata* veya *C. krusei* olduğuna inanılan klinik durumlarda (örn., önceden uygulanmış flukonazol tedavisi/profilaksisi veya endemik bir durum), başlangıçtaki tedavi için ya bir ekinokandin ya da amfoterisin B formülasyonu kullanılması önerilmektedir. Daha sonra, kesin tür identifikasyonu ve duyarlılık test sonuçlarına dayanılarak flukonazole geçiş yapılabilir (amfoterisin B'den daha az toksik, daha ucuz ve ekinokandinlere kıyasla oral formunun olması). Her koşulda, eğer olanaklıysa, enfeksiyon kaynağını ortadan kaldıracak önlem alınmalıdır. Bu nedenle damar kateterleri çekilmeli veya değiştirilmeli, apseler drene edilmeli ve potansiyel olarak enfekte diğer takılı malzemeler olabildiğince çıkartılmalıdır. Aynı şekilde, bağışıklığın düzeltilmesine yönelik çaba gösterilmelidir.

Enfeksiyöz hastalıkların çoğunda olduğu gibi, enfeksiyonu önleme, tanısı konulan bir *Candida* enfeksiyonunu tedavi etmeye şüphesiz ki tercih edilir. Geniş spektrumlu antimikrobik ilaçlardan sakınılması, kateter bakımının titizlikle yapılması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı sıkıya uyulması bir zorunluluktur. Flukonazol profilaksisi, KİT'li ve karaciğer transplantlı hastalar gibi **spesifik** yüksek risk gruplarında uygulandığı zaman, elde edilen kolonizasyon azalmasının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tür profilaksi, kullanılan ilaca dirençli kökenlerin ya da türlerin seçilmesi veya yaratılması potansiyelini taşır. Gerçekte böyle bir durum, belirli kurumlarda flukonazole dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin ortaya çıkması ile görülmüştür, fakat yüksek riskli hasta gruplarında sağladığı toplam yarar riskinden fazladır. Bununla birlikte, bu yaklaşımın diğer hasta gruplarına uygulanması beraberinde sorunlar getirir ve antifungal profilaksiden en çok yarar görebilecek bireyleri seçmek için, iyi bir inceleme ve risk sınıflandırması yapmadan bu uygulamaya geçilmemelidir.

Cryptococcus neoformans'a ve *Candida* Dışındaki Diğer Maya Benzeri Mantarlara Bağlı Fırsatçı Mikozlar

Candida türleri nasıl ki bağışıklık sisteminin bozuk olduğu koşulların, vücuda takılı aletlerin ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının avantajından yararlanıyorsa, *Candida* dışındaki bir



kısım maya benzeri mantar da bağışıklığı bozulmuş hastalarda kolonize olmak ve enfeksiyon oluşturmak için "fırsat" bulmaktadır. Bu organizmalar çevresel kaynaklara yerleşebilir, besin ve suda bulunabilir ve insanların normal mikrobik florası olabilirler. Bu fırsatçı mayaların listesi uzundur, fakat biz burada başlıca patojen olan *Cryptococcus neoformans*'ı ve fırsatçı patojenler olarak dikkate değer sorunlar oluşturan dört cinsi tartışacağız. Bunlar *Malassezia* türleri, *Trichosporon* türleri, *Rhodotorula* türleri ve *Blastoschizomyces capitatus* (teleomorfu *Dipodascus capitatus*)'tur.

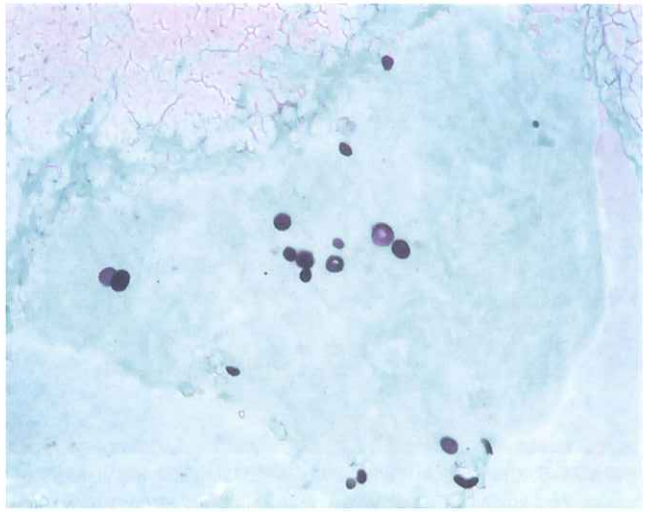
Kriptokokkoz (Klinik Olgu 74-2)

Kriptokokkoz, kapsüllü ve basidiyomiçet sınıfından maya benzeri bir mantar olan *Cryptococcus neoformans* tarafından oluşturulan bir sistemik mikozdur. Mantar tüm dünyada dağılım gösterir ve özellikle güvercin dışkısından zengin toprakta yaygın bir saprofit olarak bulunur. *Cryptococcus neoformans*'ın dört ana serotipi (A, B, C ve D) ve üç varyetesi vardır: *C. neoformans* var. *grubii* (serotip A), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotip D) ve *C. neoformans* var. *gattii* (serotip B ve C).

Klinik Olgu 74–2. Kriptokokkoz

Pappas ve arkadaşları (www.FrontlineFungus.org) kalp transplantlı bir hastada ortaya çıkan bir kriptokokkoz olgusu tanımlanmışlardır. Üç yıl önce kalp transplantasyon ameliyatı geçiren 56 yaşındaki erkek hastada, sol bacağında yeni başlayan selülit ve iki haftadır süren hafif baş ağrısı şikayeti vardı. Siklosporin, azatiyoprin ve prednizon ile kronik olarak bağışıklığı baskılayıcı tedavi altında tutulan hasta, intravenöz (İV) antibiyotik tedavisi için yatırılmıştı. Beş günlük İV nafsiline rağmen, hastanın durumunda düzelme görülmemiş ve histopatolojik inceleme ve kültür için selülit bölgesinden bir deri biyopsisi yapılmıştı. Laboratuvar sonuçları *Cryptococcus neoformans*'la uyumlu bir mayanın varlığını ortaya koymuştu. Hastaya bir lomber ponksiyon da uygulanmış ve beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelemesinde sıvının bulanık olduğu ve ilk basıncının 420 mm H_2O gibi yüksek bir değerde olduğu saptanmıştı. Mikroskobik incelemede kapsüllü tomurcuklanan maya şekilleri görülmüştü. Beyin-omurilik sıvısı ve kandaki kriptokok antijen titreleri belirgin düzeyde yüksekti. Kan, BOS ve deri biyopsi kültürlerinde *C. neoformans* üremişti. Amfoterisin B ve flusitozin ile sistemik antifungal tedaviye başlandı. İntrakraniyal basıncın sıkı biçimde kontrol çabalarına ve antifungal dozlarının en yüksek düzeye çıkarılmasına karşın, ne yazık ki hastanın mental durumunda ilerleyici bir bozulma ortaya çıkmıştı. Hasta yavaş, fakat ilerleyici şekilde kötüleşip antifungal tedavinin başlanmasından 13 gün sonra ölmüştü. Ölümünden 2 gün önce yapılan BOS kültürleri hala *C. neoformans* yönünden pozitif bulunmuştu.

Bu olgudaki hastada bağışıklık bozulması ileri derecedeydi ve hastanın selülit ve baş ağrısı şikâyetleri vardı. Böyle bir tablonun ortaya çıkması, *C. neoformans* gibi atipik bir patojen yönünden şüphe uyandırmalıdır. Kriptokok enfeksiyonunun yüksek mortaliteyle ilişkisi göz önüne alındığında, hızlı ve doğru tanı önem kazanır. Ne yazık ki, tüm bu çabalara ve yoğun tedaviye rağmen, bu tür hastaların çoğu enfeksiyona yenilmektedir.

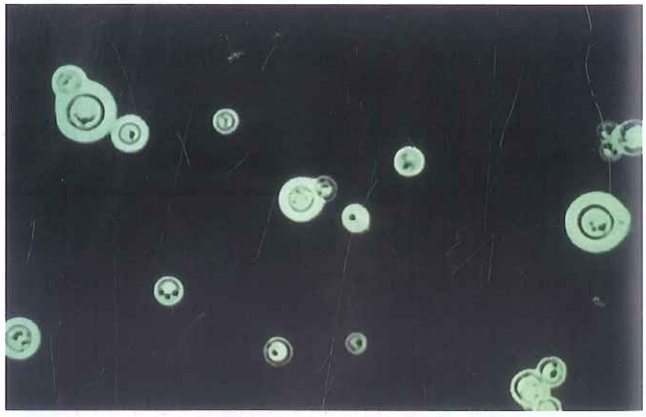


Şekil 74–7. *Cryptococcus neoformans.* Mikroskobik morfoloji, GMS boyası.

Morfoloji

C. neoformans mikroskobik olarak yuvarlak ya da oval, kapsüllü, maya benzeri bir organizma olup 2-20 µm çapındadır. Çoğalma nispeten dar bir tabandan tomurcuklanma ile olur. Genellikle tekli tomurcuklar oluşturur, ancak bazen çok sayıda tomurcuk ve tomurcuklanan hücre zincirleri bulunur (Şekil 74-7). Klinik örneklerde germ tüpler, hif ve yalancı hifler genelde bulunmaz.

Dokuda ve çini mürekkebi ile boyandıktan sonra, hücreler değişik büyüklükte, yuvarlak, oval veya eliptik, etrafı optik olarak berrak, sınırı düzgün, ekstrasellüler polisakkarit kapsülü temsil eden yuvarlak bölgeler veya "halolar" ile çevrili olarak görülür (Şekil 74-8). Kapsül ayırt edici bir belirteçtir ve kapsülün çapı mantar hücresininkinin beş katına kadar çıkabilir. Kapsül Mayer müsikarmin boyası gibi bir müsin boyası ile kolaylıkla saptanır (Şekil 74-9). Organizma H&E ile zayıf boyanır, ancak PAS ve GMS boyaları ile kolaylıkla saptanır. *Cryptococcus neoformans*'ın hücre duvarı, Fontana-Masson boyası ile boyanarak gösterilebilen melanin içerir.



Şekil 74–8. *Cryptococcus neoformans.* Çini mürekkebi preparatında, tomurcuklanan maya hücrelerini çevreleyen kalın kapsül görülmektedir (x1000).

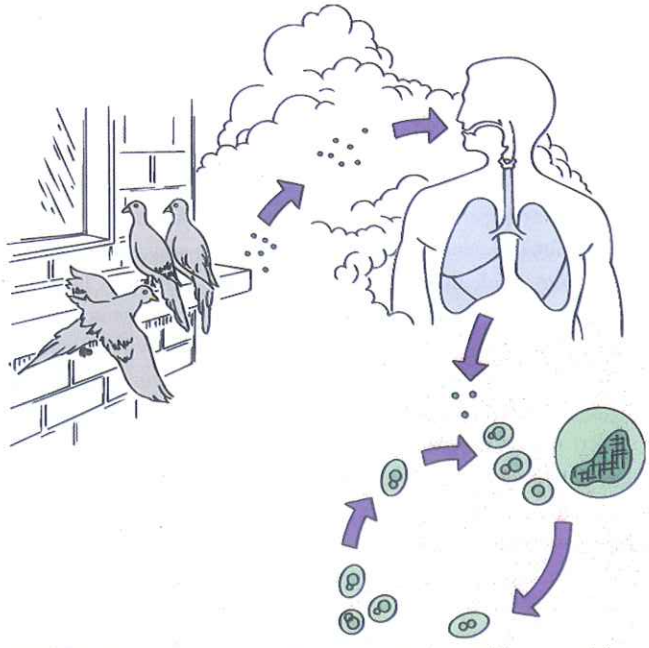
Şekil 74–9. Müsikarmin ile boyanan *Cryptococcus neoformans* (x1000).

Epidemiyoloji

Kriptokokkoz genellikle *C. neoformans*'ın aerosolleşmiş hücrelerinin çevreden solunması ile kazanılır (Şekil 74-10). Akciğerlere alındıktan sonra, ardından da genellikle santral sinir sistemine (SSS) olan yayılım, duyarlı kişilerde klinik hastalık tablosu oluşturur. Primer deri kriptokokkozu, deri katmanına inokülasyonun ardından oluşabilir, ancak nadirdir.

Cryptococcus neoformans bağışıklığı normal kişilere patojenik olmasına karşın, daha çok bir fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Mantar menenjitlerinin en sık görülen nedenidir ve hücresel bağışıklığı sorunlu olan hastalarda ortaya çıkma eğilimi gösterir.

Cryptococcus neoformans var. *neoformans* ve var. *grubii* tüm dünyada kuş dışkıları ile kontamine topraklarla ilişkiliyken, *C. neoformans* var. *gattii* ise genellikle tropikal ve subtropikal iklim kuşaklarında *Eucalpytus* ağaçları ile ilişkili olarak bulunur. Ancak



Şekil 74–10. *Cryptococcus neoformans*'ın doğal saprobik ve parazitik döngüsü.

son zamanlarda, var. *gattii*'nin endemik bir odağı Vancouver Adası'nda, British Columbia'da ve Washington eyaletinde tanımlanmıştır. Üç varyetenin tümü benzer bir hastalık oluşturur. Ancak var. *gattii* enfeksiyonu, bağışıklığı normal bireylerde ortaya çıkma eğilimi gösterir, mortalite ile ilişkisi daha düşüktür, fakat SSS'de granülom oluşturması nedeniyle daha ciddi nörolojik sekeller bırakır.

Cryptococcus neoformans var. *neoformans* (ve var. *grubii*) AIDS'li hastalar için büyük bir fırsatçı patojendir. CD4+ lenfosit sayıları 100/mm^3'den az olan (genellikle <200/mm^3) kişiler SSS kriptokokkozu ve yaygın hastalık açısından büyük risk altındadırlar. ABD'deki kriptokokkoz insidansı 1990'ların başında zirveye ulaşır gibi olmuş (yılda her milyon kişide 65.5 enfeksiyon; Bölüm 5'deki Tablo 5-2'ye bakınız), sonrasında ise flukonazolün yaygın kullanımına, daha da önemlisi, yeni antiretroviral ilaçlarla HIV enfeksiyonunun başarılı şekilde tedavi edilmesine bağlı olarak insidansı giderek düşmüştür.

Klinik Sendromlar

Kriptokokkoz pnömonik bir tablo ya da daha sık olarak, primer bir akciğer odağından hematojen ve lenfatik yayılım sonrası gelişen bir SSS enfeksiyonu olarak ortaya çıkabilir. Daha az sıklıkta olmak üzere, hastalığın kütanöz, mukokütanöz, kemik ve iç organ tutulumuyla birlikte olan ve daha geniş bir yayılım gösteren enfeksiyon şekli de görülebilir.

Akciğer kriptokokkozu değişik klinik görünümlerde olabilir. Asemptomatik enfeksiyondan, daha şiddetli çift taraflı bir pnömoniye kadar uzanan farklı tablolar oluşturabilir. Nodüler infiltratlar tek ya da çift taraflı olabilir, ciddi enfeksiyonlarda ise daha diffüz olurlar. Kavitasyon nadirdir.

Cryptococcus neoformans oldukça nörotropiktir ve hastalığın en sık görülen şekli serebromeningealdir. Hastalığın seyri değişkendir ve oldukça kronik seyredebilir, ancak tedavi edilmezse ölüm kaçınılmazdır. Hem meninksler hem de altındaki beyin dokusu tutulur. Klinik olarak ateş, baş ağrısı, meningismus, görme bozuklukları, anormal mental durum ve nöbetler tabloya hakimdir. Klinik tablo hastanın bağışıklık sisteminin durumuna oldukça bağımlı durumdadır; AIDS hastalarında ve steroidlerle ya da diğer bağışıklığı baskılayıcı ilaçlarla tedavi edilen ciddi biçimde düşkün diğer hastalarda dramatik bir biçimde ciddi seyretme eğilimindedir.

Parenkima lezyonları veya kriptokokkomalar, *C. neoformans* var. *neoformans* (ve var. *grubii*)'a bağlı enfeksiyonlarda sık görülmezken, var. *gattii* ile enfekte olan bağışıklığı normal konaklarda SSS kriptokokkozunun en çok karşılaşılan bulgusudur.

Yayılım gösteren kriptokokkozun diğer bulguları; hastaların %10-15'inde gelişen ve molluskum kontagiosumu taklit edebilen deri lezyonları; koryoretinit, vitrit ve optik sinir invazyonu yapan göz enfeksiyonları; vertebra ve kemik çıkıntılarında kemik lezyonları; ve enfeksiyonun asemptomatik kaynağı olabilen prostat tutulumudur.

Laboratuvar Tanı

Cryptococcus neoformans'a bağlı enfeksiyonun tanısı kan, beyin omurilik sıvısı ya da diğer klinik örneklerden kültür yapılarak konulabilir (Bölüm 71'e bakınız). Beyin omurilik sıvısının (BOS) mikroskobik incelemesinde karekteristik olarak kapsüllü ve tomurcuklanan maya hücreleri görülebilir. *C. neoformans* hücreleri, BOS ya da diğer klinik örneklerde bulunduğu zaman, çini mürekkebi (Şekil 74-8'e bakınız) ve diğer boyaların (Şekil 74-7'ye bakınız) yanı sıra Gram boyası (Bölüm 69'da, Şekil 69-2'ye bakınız) ile de görülebilirler. Klinik örneklerin rutin mikolojik besiyerlerindeki kültürlerinde; yuvarlak, kapsüllü ve üreaz pozitif olan tomurcuklu maya hücrelerinden oluşan mukoid koloniler 3-5 gün içinde ortaya çıkar. Tür identifikasyonu için karbohidrat asimilasyon testleri, niger seed agarda üreme (*C. neoformans* kolonileri kahverenginden siyaha değişen renk alır) veya direkt olarak fenoloksidaz aktivitesi (pozitif) testi kullanılabilir.

Bununla birlikte, kriptokok menenjiti tanısı, çok yaygın bir şekilde serum veya BOS'ta kapsül polisakkarit antijeninin direkt olarak saptanması ile konmaktadır (Tablo 74-7). Kriptokok antijeninin saptanması, ticari olarak mevcut çeşitli lateks aglütinasyon veya enzim immunoassay kitlerinden biri kullanılarak yapılır. Bu testlerin kriptokok hastalığının tanısı için hızlı, duyarlı ve özgül oldukları gösterilmiştir (Tablo 74-7'ye bakınız).

Tedavi

Kriptokok menenjiti (ve kriptokokkozun yayılım gösteren diğer şekilleri) tedavi edilmediği takdirde mutlaka ölümcüldür. Kriptokok meninjitinin başarılı tedavisi için, uygun antifungal tedaviye hemen başlanmasının yanında, SSS basıncının etkin bir şekilde kontrol edilmesi de kilit rol oynar. Tüm hastalar akut olarak 2 hafta süreyle amfoterisin B + flusitozin (indüksiyon tedavisi) almalı, ardından ya oral flukonazol (tercih edilen) ya da itrakonazol ile 8 haftalık pekiştirme (konsolidasyon) tedavisi yapılmalıdır. AIDS hastaları için genellikle yaşam boyu idame tedavisi gerekir ve bunun için de ya flukonazol ya da itrakonazol kullanılır. AIDS olmayan hastalarda ise, pekiştirme tedavisinden sonra tedavi kesilebilir; ancak bu hastaların %26'ya varan kısmında, tedavinin kesilmesinden sonraki 3-6 ay içerisinde nüks görülebilmektedir. Bu nedenle, AIDS olmayan hastalar için bile, bir azolle 1 yıla kadar varan uzun süreli bir pekiştirme tedavisi önerilebilir.

Bu hastaların tedavisi hem klinik hem de mikolojik olarak izlenmelidir. Mikolojik izlem için belirli zamanlarda lomber ponksiyon yapılması gerekecektir: (1) BOS'un steril olduğundan emin olmak için iki haftalık indüksiyon tedavisinin sonunda tekrarlanan lomber ponksiyon yapılmalıdır; (2) pekiştirme tedavisinin sonunda yapılmalıdır; (3) izlem sırasında hastanın klinik durumundaki bir değişikliğin gerekli kıldığı herhangi bir zamanda uygulanmalıdır. *İzlem sürecinde alınan BOS örneklerinden kültür yapılmalıdır.* BOS'daki protein, glukoz, hücre sayısı ve kriptokok antijen titresinin saptanması tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlıdır, ancak prognoz öngörüsü için yetersizdirler. Tedavinin 14. gününde BOS'un steril hale getirilememesi, pekiştirme tedavisinde başarısızlık yaşanacağının daha yüksek bir olasılık olduğuna işaret eder.

Tablo 74-7. Kriptokok Menenjiti Tanısında Antijen Saptama, Çini Mürekkebi Mikroskopisi ve Beyin Omurilik Sıvısı Kültürünün Duyarlılığı

Test	Duyarlılık %	
	AIDS Hastaları	*AIDS Olmayan Hastalar*
Antijen	100	86-95
Çini Mürekkebi	82	50
Kültür	100	90

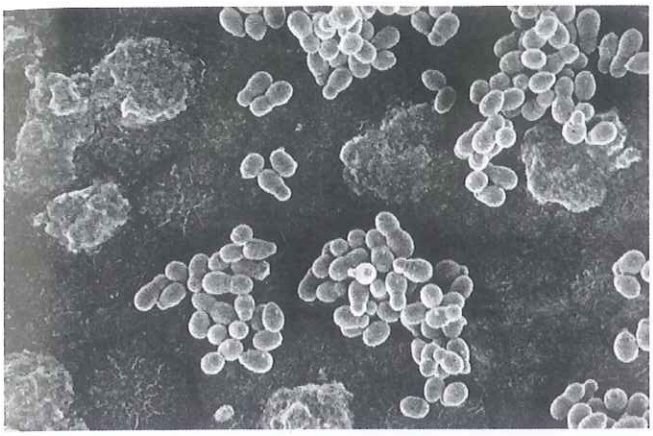
Viviani MA, Tortorano AM, Ajello L: Cryptococcus. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003'den uyarlanmıştır.

Maya Benzeri Mantarlara Bağlı Diğer Mikozlar

Candida-dışı ve *Cryptococcus*-dışı maya benzeri patojenler arasında, *Malassezia* türleri, *Trichosporon* türleri, *Rhodotorula* türleri ve *Blastoschizomyces capitatus*'a bağlı enfeksiyonlar en çok göze çarpanlardır. Bunun nedeni, ya bunların saptanmasının güç olması ya da antifungal dirence ilişkin belirli problemler çıkarmalarıdır.

Malassezia türlerine (*M. furfur* ve *M. pachydermatis*) bağlı enfeksiyonlar genellikle kateterle ilişkilidir ve prematür süt bebeklerinde ya da lipit infüzyonları alan diğer hastalarda ortaya çıkma eğilimi gösterir. Bu organizmaların her ikisi de tomurcuklanan mayalardır (Şekil 74-11; Bölüm 71'deki, Şekil 71-2'ye de bakınız). *Malassezia furfur* sık olarak deride kolonizasyon yapan bir mantardır ve tinea (pityriasis) versikolorun etkenidir (Bölüm 71'e bakınız). *Malassezia pachydermatis* ise köpeklerdeki otitin sık görülen bir etkenidir ve insan derisinde de bir kommensal olarak bulunur.

Malassezia türleri arasında, *M. furfur*'un üremek için dışarıdan lipit almaya gereksinim duyduğu bilinmektedir. Bu üreme gereksinimi, derideki ekolojik konumu ile bir araya getirildiğinde *M. furfur* epidemiyolojisinin bir kısmını açıklar. Çünkü bu organizmaya bağlı nozokomiyal enfeksiyonlar, bir santral venöz kateterden intravenöz lipit destek tedavisi uygulanmasıyla doğrudan ilişkilidir. *Malassezia pachydermatis* üreme için dışarıdan lipit katkısına gereksinim göstermemesine karşın, yağ asitleri üremesini arttırır ve bu organizmaya bağlı enfeksiyonlar parenteral beslenme ve intravenöz lipit uygulamasıyla ilişkilidir. *Malassezia* türlerinin neden olduğu çoğu enfeksiyonun sporadik olarak ortaya çıkmasına rağmen, intravenöz lipit desteği alan süt bebekleri arasında toplu fungemi olguları gözlenmiştir. Lipitten zengin infüzyon, organizmanın üremesini kolaylaştırmakta ve kateter aracığı ile mantar kan dolaşımına katılmaktadır. Dikkat çeken bir *M. pachydermatis* fungemi salgını bir pediatrik yoğun



Şekil 74–11. Santral venöz kateter lümenine yapışan *Malassezia furfur*'un taramalı elektron mikrografisi. *(S.A. Messer'in izniyle.)*

bakım ünitesinde görülmüş ve bu salgın *M. pachydermatis* otitli köpeklere sahip hemşirelere bağlanmıştır. Salgına yol açan köken hemşirelerin ellerinde ve otitli köpeklerin en az birinde saptanmıştır.

Kan kültür şişeleri ya da klinik örneklerde maya görülmesine karşın, rutin agar besiyerinde hiçbir organizmanın üremememesi durumunda *Malassezia* türleri akla getirilmelidir. Özellikle *M. furfur* olmak üzere, *Malassezia* türlerini agar besiyerinde izole etmek için önce plaklara ekim yapılmalı, sonra da üzeri steril zeytinyağıyla kaplanmalıdır. Zeytinyağı lipit ihtiyacını karşılar ve üreme 3-5 gün içinde saptanmış olmalıdır.

Malassezia türlerine bağlı fungemilerin tedavisi, genellikle antifungal ilaç kullanımını gerektirmez. Lipit infüzyonu kesilir ve damar içi kateterler de çekilirse enfeksiyon ortadan kalkar.

Trichosporon cinsinde halen klinik önemi bulunan altı tür yer almaktadır: *T. asahii* ve *T. mucoides*'in derin invazif enfeksiyonlar oluşturduğu bilinmektedir; *T. asteroides* ve *T. cutaneum* yüzeysel deri enfeksiyonları oluştururlar; *T. ovoides* saçta ve *T. inkin* ise pubik kıllarda beyaz piedra oluşturur. Derin yerleşimli trikosporonoza ilişkin yayınların çoğunda, eski adlandırmaya göre *T. beigelii*'ye atıfta bulunulması karışıklığa neden olmaktadır. Bu organizmalar morfolojik olarak benzerdirler ve klinik örneklerde hif, artrokonidyum ve tomurcuklanan maya hücreleri şeklinde görülürler.

Trichosporon nötropenik hastalarda kateterle ilişkili fungemi oluşturur, fakat solunum yolu veya gastrointestinal kanaldan da kan dolaşımına katılabilir. Geniş hematojen yayılım, kendini pozitif kan kültürleri ve çok sayıda deri lezyonu ile gösterir. Kronik hepatik trikosporonoz, hepatik kandidozu taklit edebilir ve nötropeniden iyileşme sürecinde görülür. *Trichosporon*, hematolojik maliniteli hastalardaki *Candida*-dışı maya enfeksiyonlarının en sık karşılaşılan etkeni olarak bildirilmiştir ve sahip olduğu mortalite oranı %80'in üzerindedir. Amfoterisin B'ye karşı duyarlılığı değişkendir ve bu ilacın *Trichosporon*'a karşı fungisidal etkinliği yoktur. Amfoterisin B, flukonazol ve her iki ilacın kombinasyonu ile klinik başarısızlıklar bildirilmiştir ve nötrofil sayısında düzelme olmadığı durumlarda prognoz genellikle kötüdür. *Trichosporon* türleri ekinokandinlere dirençlidirler, fakat vorikonazol tedavisine klinik yanıt verdikleri görülmektedir.

Rhodotorula türleri karakteristik olarak karotenoid pigmentler (pembeden kırmızıya değişen renkte koloniler oluştururlar) üretirler. Multilateral olarak tomurcuklanan maya hücrelerinin farklı kalınlıkta kapsülü bulunur. *Rhodotorula* türleri *R. glutinis, R. mucilaginosa* (sinonimi *R. rubra*) ve *R. minuta*'dır. Maya benzeri bu mantarlar kommensal olarak deri, tırnaklar ve mukozalarda bulundukları gibi; peynir ve süt ürünlerinde, hava, toprak, duş perdeleri, banyo küveti ve diş fırçaları gibi çevresel kaynaklarda da bulunurlar. *Rhodotorula* türleri bağışıklığı bozulmuş hastalar ve takılı gereçleri bulunanlarda önemli insan patojenleri olarak ortaya çıkmaktadır. *Rhodotorula* santral venöz kateter enfeksiyonu ve fungemi, göz enfeksiyonları, peritonit ve menenjitin bir etkeni olarak bildirilmiştir. Amfoterisin B *Rhodotorula*'ya karşı oldukça iyi bir etkinlik sergiler ve bununla birlikte kateter de çekilirse, bu organizmanın yaptığı enfeksiyonlara optimal bir yaklaşım sergilenmiş olur. Flusitozinin etkinliği de oldukça iyidir, ancak tek başına kullanımı düşünülmemelidir. *Rhodotorula* türlerine bağlı enfeksiyonları tedavi etmek için ne flukonazol ne de ekinokandinler kullanılmamalıdır. Geniş spektrumlu yeni triazollerin (örn., vorikonazol ve posakonazol) rolü henüz belirgin değildir ve klinik veriler beklenmektedir.

Yeni ortaya çıkmaya başlayan fırsatçı maya benzeri patojenler arasında yer alan *Blastoschizomyces capitatus* (teleomorfu *Dipodascus capitatus*), başta hematolojik maliniteli hastalar olmak üzere, bağışıklığı bozulan kişilerde şiddetli sistemik enfeksiyon oluşturan ve nadir görülen bir mantardır. Bu organizma hif ve artrokonidyumlar oluşturur, doğada yaygın bir dağılım gösterir ve normal deri florasının bir parçası olarak bulunabilir. *B. capitatus* enfeksiyonu, nötropenik hastalardaki *Trichosporon* enfeksiyonuna benzer şekilde seyreder. Fungemi ve birden fazla organa (beyin dahil) yayılım sıktır, mortalite oranı da %60 ile %80 arasında değişir. Kan kültürleri genellikle pozitiftir. *Trichosporon* enfeksiyonunda olduğu gibi, nötropeninin düzeldiği süreçte, kronik yaygın kandidoza benzeyen kronik bir yaygın hastalık tablosu görülebilir.

Blastoschizomyces capitatus'a bağlı enfeksiyonların tedavisindeki optimal yaklaşım henüz belirlenmiş değildir. Bazı klinisyenler, *B. capitatus*'un amfoterisin B'ye karşı duyarlılığının düşük olduğunu düşünmektedirler. Vorikonazolün in vitro olarak oldukça iyi bir etkinlik sergilemesi, bu organizmaya bağlı enfeksiyonların tedavisinde bunun yararlı bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir. Nadir görülen ancak hırpalayıcı seyreden bu enfeksiyonun tedavisi için, santral venöz kateterlerin çabucak çekilmesi, adjuvan immünoterapi ve yeni antifungal tedaviler (örn., amfoterisin B ile birlikte ya vorikonazol ya da yüksek doz flukonazol) önerilmektedir.

Aspergilloz (Klinik Olgu 74-3)

Aspergilloz, *Aspergillus* cinsine ait türlerin neden olduğu geniş bir hastalık spektrumudur (Kutu 74-2). Çevredeki *Aspergillus*'a

Klinik Olgu 74–3. İnvazif Aspergilloz

Guha ve ark. (Infect Med 24(Suppl 8):8-11, 2007) bir böbrek transplant alıcısında invazif aspergilloz olgusu tanımlamışlardır. Hasta 34 yaşında bir kadındı ve 2 gündür süren halsizlik, baş dönmesi, sol baldır ağrısı ve siyah katranımsı dışkı yakınması ile başvurmuştu. Hastada göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı yoktu. Anamnezinde böbrek yetmezliğine neden olan diyabet olması önemliydi ve bu nedenle 2002'de kadavradan böbrek transplantasyonu yapılmıştı. Hastada bu şikâyetlerinden üç hafta önce akut doku reddi gelişmişti. Bu nedenle hasta alemtuzumab, takrolimus, sirolimus ve prednizon ile bağışıklığı baskılayıcı tedavi altındaydı. Hastaneye yattığında hastanın taşikardi, hipotansiyon ve ateşi vardı. Fizik muayenede, poplitea çukurunda ağrılı bir venöz damar ele geliyordu. İlk çekilen göğüs grafisinde bir anormallik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde anemi ve azotemi saptandı. Kan akyuvar sayısı mikrolitrede 4800 olup %80'i nötrofildi. Hastaya dört ünite paketlenmiş eritrosit verilmiş ve gatifloksasin ile empirik tedaviye başlanmıştı. Kan kültürlerinde gatifloksasine duyarlı *Escherichia coli* üredi. Hastaneye yatışının 6. gününde, kalçalarında ve sol baldırında veziküler bir döküntü ortaya çıktı; yapılan kültürde herpes simpleks üremesi üzerine hastaya asiklovir başlandı. Böbrek fonksiyonu hariç hastanın klinik durumu stabil hale gelmişti ve yatışının 8. günü aralıklı hemodiyaliz başlandı. Hastanedeki 12. günde hastada uyarılara yanıtta azalma, küntlük ortaya çıktı ve hasta solunum sıkıntısı nedeniyle entübe edildi. Çekilen göğüs filminde her iki akciğerde yaygın nodüller görüldü. Bronkoalveolar lavaj kültüründe *Aspergillus* türü üredi ve sitomegalovirüsü düşündüren viral inklüzyon cisimleri görüldü. Hastanın bağışıklık baskılanması azaltılıp lipozomal amfoterisin B'ye başlandı. Hasta akut myokard enfarktüsü geçirip komaya girdi. Beyin MRI taramasında frontal lop ve serebellumda çok sayıda akut infarktlar görüldü. Hastanın durumu bozulmaya devam ederken, gövde ve kollarında çok sayıda deri nodülleri ortaya çıktı. Deri nodüllerinden yapılan biyopsi kültüründe *Aspergillus flavus* üredi. Hasta bunun ardından yatışının 23. gününde öldü. Otopside kalp, akciğer, böbreküstü bezi, tiroit, böbrek ve karaciğer de dahil olmak üzere birçok organda *A. flavus* saptandı.

Bu olgu, bağışıklığı bozulmuş bir konakta ortaya çıkan yaygın aspergillozun en uçta yer alan bir örneğidir.

maruz kalınması duyarlılığı yüksek konaklarda alerjik reaksiyonlara, bağışıklığı hayli baskılanmış bireylerde ise harap edici, invazif akciğer enfeksiyonu ve yaygın hastalığa neden olabilir. İnsanda hastalık etkeni olarak belirlenmiş yaklaşık 19 *Aspergillus* türü bulunmakla birlikte, enfeksiyonların çoğu *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus* tarafından oluşturulur.

Morfoloji

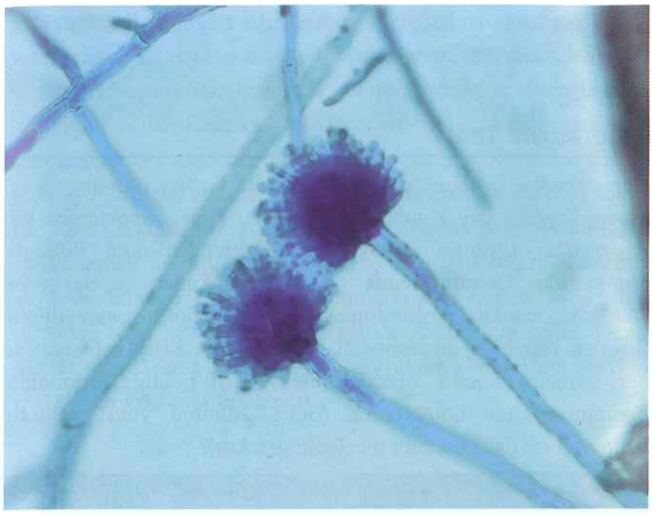
Aspergillus türleri kültürde hiyalen küfler olarak ürer. Makroskobik olarak, *Aspergillus* kolonileri türe ve üreme koşullarına bağlı olarak siyah, kahverengi, yeşil, sarı, beyaz veya diğer renklerde olabilir. Koloni görünümü, *Aspergillus* türüne ilişkin olarak ilk anda bir fikir verebilir, fakat kesin identifikasyon için hiflerin ve konidyal baş yapısının mikroskobik olarak incelenmesi gerekir.

Kutu 74-2. *Aspergillus* Türlerinin Oluşturduğu Hastalıkların Spektrumu

Alerjik Reaksiyonlar
Burun boşluğu
Paranazal sinüsler
Alt solunum yolu
Kolonizasyon
Tıkalı paranazal sinüsler
Bronşlar
Önceden oluşmuş akciğer kaviteleri
Yüzeysel Deri Enfeksiyonları
Yaralar
Kateter bölgeleri
Sınırlı İnvazif Enfeksiyonlar
Bronşlar
Akciğer parankiması
Hafif düzeyde bağışık yetmezlikli hastalar
Şiddetli İnvazif Akciğer Enfeksiyonu
İleri derecede bağışık yetmezlikli hastalar
Sistemik yayılım
Ölüm

Aspergillus'lar dallanan septumlu hifler şeklinde ürerler. Bu hifler kültürde ve dokuda havayla temas ettikleri zaman konidyal başlar oluştururlar. Bir konidyal baş, terminal bir vezikülü olan bir konidyofordan ve vezikül üzerinde oluşarak tek veya iki sıra halinde dizilen filayitlerden ya da sterigmatadan oluşur (Bölüm 5'deki, Şekil 5-3B'ye bakınız). Uzayan fiyalitler, daha sonra, yuvarlak konidyumların dizilmesinden meydana gelen sütunlar oluşturur. Bu konidyumlar enfeksiyöz parçacıklardır ve bunlardan da mantarın miçel şekli gelişir. Her bir *Aspergillus* türünün identifikasyonu kısmen de olsa konidyal başlarındaki farklılığa bağlıdır, aynı zamanda konidyumların dizilimi ve morfolojileri de fark yaratır (Şekil 74-12 ve 74-13).

Dokuda *Aspergillus* türlerinin hifleri H&E ile zayıf boyanır, ancak PAS, GMS ve Gridley gibi mantar boyaları ile iyi görülür (Şekil 74-14). Hifleri homojen ve eni (3-6 µm) aynı uzunluktadır; birbirine paralel duvar yapısı, düzenli biçimde septum oluşumu ve ağaç gibi gittikçe dallanan bir yapı sergilerler (Şekil 74-14'e bakınız). Dallanma iki eşit parçaya ayrılma (dichotomous) tarzında ve genellikle dar açılıdır (~45°). Hifler kan damarlarında (anjiyoinvazyon) görülebilir ve tromboz oluşturabilirler. Konidyal başlar dokuda nadir olarak görülürler, ancak bir kavite içinde oluşabilirler (Şekil 74-15). Önemli türlerden olan *A. terreus*, miçelin yan duvarlarından gelişen yuvarlak veya oval alöryokonidyum (aleuriconidium) yapılarının görülmesiyle dokuda identifiye edilebilir (Şekil 74-16). Başka türlü, patojen *Aspergillus* türlerinin hifleri dokuda morfolojik olarak birbirinden ayırt edilemez.



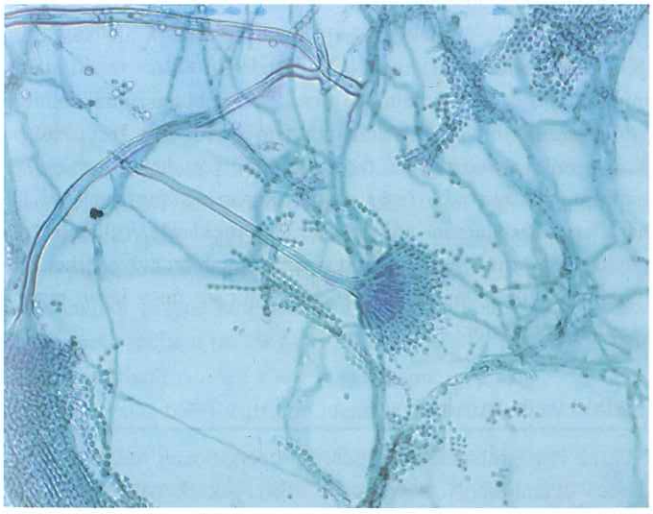
Şekil 74–12. *Aspergillus fumigatus.* Laktofenol pamuk mavisi preparatında konidyal başlar görülmektedir.

Epidemiyoloji

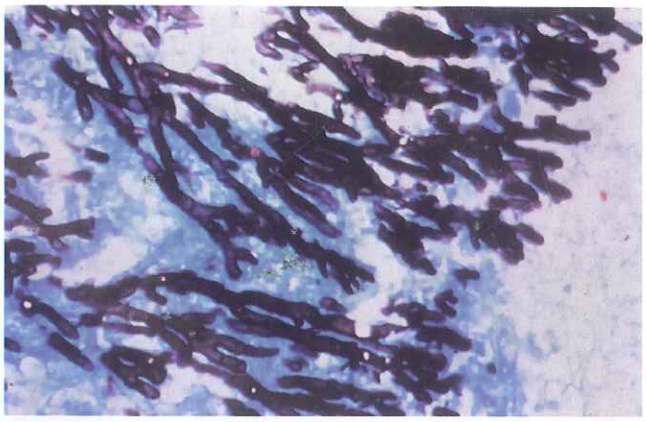
Aspergillus türleri tüm dünyada yaygındır. Konidyumları hava, toprak ve çürüyen maddelerde yaygın bir şekilde bulunur. Hastane ortamında ise *Aspergillus* türleri havada, duş başlıklarında, hastane su deposu tanklarında ve saksılı bitkilerde bulunabilir. Sonuç olarak, bunlar sürekli solunurlar. Konak yanıtının tipi, buna ilişkin patolojik bulgular ve sonrasında enfeksiyonun ulaşacağı nokta, her bir *Aspergillus* türünün virülans ve patogenezinden daha çok, konağa ait faktörlere bağlıdır. Solunum yolu mantarın en sık kullandığı ve en önemli giriş kapısıdır.

Klinik Sendromlar

Aspergillozun alerjik tabloları, *Aspergillus* antijenlerine karşı gelişen aşırı duyarlılığın derecesine bağlı olarak çeşitli şekillerde



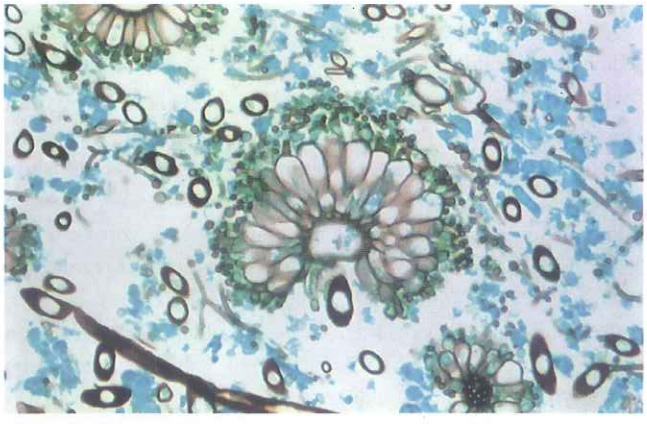
Şekil 74–13. *Aspergillus terreus.* Laktofenol pamuk mavisi preparatında konidyal başlar görülmektedir.



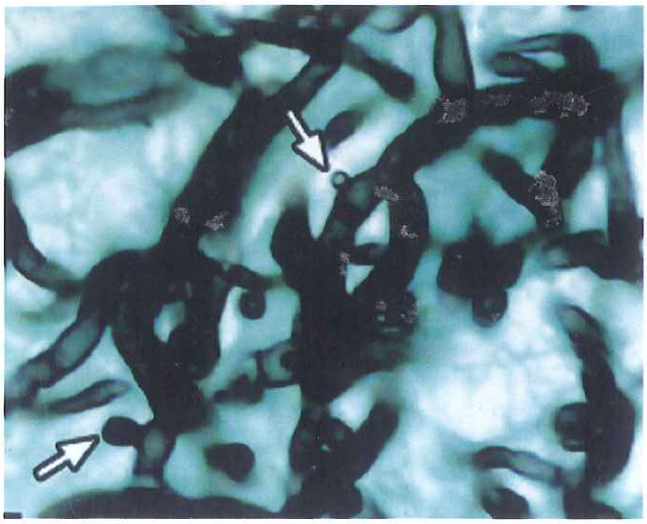
Şekil 74–14. Dokuda dar açı ile dallanan septumlu *Aspergillus* hifleri görülmektedir (GMS, x 1000).

ortaya çıkar. Bronkopulmoner formda; astım, pulmoner infiltratlar, periferik eozinofili, serum IgE seviyesinde artma ve *Aspergillus* antijenlerine karşı aşırı duyarlılık kanıtı (deri testi) görülebilir. Alerjik sinüzitte ise burun tıkanıklığı ve akıntısı, baş ağrısı ve yüzde ağrı gibi üst solunum yolu semptomları ile birlikte giden aşırı duyarlılıkla ilgili laboratuvar kanıt vardır.

Hem paranazal sinüsler hem de alt hava yolları *Aspergillus* türleri ile kolonize olabilirler. Bunun sonucunda, obstrüktif bronşiyal aspergilloz ve gerçek aspergilloma ("mantar topu") gelişebilir. Obstrüktif bronşiyal aspergilloz genellikle kistik fibröz, kronik bronşit veya bronşektazi gibi altta yatan bir akciğer hastalığı durumunda ortaya çıkar. Gelişen bu tabloda, hif elemanları ve müsinöz maddeden oluşan bronş silendirleri veya tıkaçların meydana geldiği görülür. Semptomlar altta yatan hastalığa aittir, hiçbir doku hasarı oluşmaz ve tedaviye gerek yoktur. Aspergilloma ya paranazal sinüslerde ya da eski tüberküloza veya kavite oluşturan diğer kronik akciğer hastalığına bağlı olarak önceden oluşmuş bir akciğer kavitesinde gelişebilir. Aspergillomalar radyografik incelemelerde görülebilir, fakat genellikle asemptomatiktirler. Akciğer kanaması olmadığı sürece genel olarak tedavi uygulanmaz. Akciğerde şiddetli ve hayatı



Şekil 74–15. Bir kaviter akciğer lezyonunda, *Aspergillus niger*'in hem hifleri hem de konidyal başları görülmektedir (GMS, x 1000).



Şekil 74–16. Dokuda *Aspergillus terreus*. Oklar alöryokonidyumları göstermektedir (GMS, x 1000). (*Walsh et al: J Infect Dis 188: 305-310, 2003'den alınmıştır.)*

tehdit edebilen bir kanama olması halinde, kavitenin ve mantar topunun cerrahi olarak alınması gerekir. Benzer şekilde, sinüslerdeki bir mantar topuna bağlı olarak ortaya çıkan herhangi bir semptom veya kanamayı ortadan kaldırmak için, paranazal sinüslerin radikal debridmanı gerekebilir.

İnvazif aspergilloz formları, bağışıklığın orta düzeyde baskılandığı (örn., düşük dozda steroid tedavisi, kollajen vasküler hastalık veya diyabet) koşullarda görülen yüzeysel invazif hastalıktan, harap edici, lokal invazif akciğer aspergillozu veya yaygın aspergilloza kadar değişen bir aralıkta kendini gösterir. İnvazyonun daha sınırlı formları, genelde, nekrotizan psödomembranöz bronşiyal aspergilloz ve kronik nekrotizan akciğer aspergillozudur. Bronşiyal aspergilloz hışıltılı solunuma (wheezing), solunum sıkıntısına ve hemoptiziye neden olabilir. Kronik nekrotizan akciğer aspergillozlu hastaların çoğunda, düşük doz kortikosteroidlerle tedavi edilebilen altta yatan yapısal akciğer hastalığı vardır. Bu hastalık, radyolojik incelemede görülen infiltrat ve mantar toplarının gelişimiyle, lokal olarak hasar oluşturabilen kronik bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyon vasküler invazyon ve yayılımla ilişkili değildir. Etkilenen alanların cerrahi rezeksiyonu ve antifungal tedavi uygulanması bu durumun tedavisinde etkilidir.

İnvazif akciğer aspergillozu (İAA) ve yaygın aspergilloz, ileri derecede nötropenik ve bağışıklık yetmezliği olan hastalarda görülen harap edici enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyöz problemin oluşumuna zemin hazırlayan ana faktörler; nötrofil sayısının $500/mm^3$ ten az olması, sitotoksik kemoterapi ve kortikosteroid tedavisidir. Hastalarda ateş ve pulmoner infiltratlar vardır, bu tabloya sıklıkla plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi de eşlik eder. Balgam ve kan kültürleri genellikle negatif olduğundan, kesin tanı çoğu zaman gecikir. Spesifik antifungal tedaviye rağmen bu enfeksiyonun mortalitesi oldukça yüksektir ve genellikle %70'i aşar (Tablo 74-5'e bakınız). Mantarın anjiyoinvazif özelliği nedeniyle enfeksiyonun akciğer dışı alanlara kan yoluyla yayılımı sıktır. Yayılımın en sık gözlendiği alanlar beyin, kalp, böbrekler, Gİ kanal, karaciğer ve dalaktır.

Laboratuvar Tanı

Her yerde rastlanılan diğer mantarlarda olduğu gibi, aspergillozdaki tanı koyma sürecinde de, klinik örneklerden bir *Aspergillus* türünün izolasyonu değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Cerrahi olarak çıkartılan dokudan ya da steril alanlardan mantarın izole edilmesi ve buna pozitif histopatolojinin (hiyalen, septumlu, dikotom dallanma gösteren hifler) eşlik etmesi her zaman anlamlı olarak değerlendirilmelidir; normalde kontamine olan bölgelerden (örn., solunum yolu) yapılan izolasyon ise daha dikkatli inceleme gerektirir.

Aspergillozun etiyolojik etkenlerinin çoğu, sikloheksimit içermeyen rutin mikolojik besiyerlerinde kolayca ürer. İnsanlar için patojen olan ana etkenlerin tür düzeyinde identifikasyonu, patates dekstroz agarda üretilen mantarın kültürel ve mikroskobik özellikleri incelenerek yapılır. Mikroskobik morfoloji (konidyoforlar, veziküller, metula, fiyalitler ve konidyumlar) en iyi bir lam kültürüyle incelenir ve türün identifikasyonu için gereklidir.

Aspergillus fumigatus ve diğer çoğu türün neden olduğu invazif aspergilloz, nadir olarak kan kültürü pozitifliğiyle ortaya konmaktadır. Hatta kandan izole edilen *Aspergillus* türlerinin çoğunun, yalancı fungemiyi veya otopside saptanan terminal olayları temsil ettiği gösterilmiştir. Burada dikkate değer bir nokta, tüm *Aspergillus* türleri içinde, *A. terreus*'un gerçek aspergillemiye neden olduğunun gösterilmesidir. Diğer anjiyoinvazif filamantöz mantarlara (örn., *Fusarium, Scedosporium* türleri) benzer şekilde, *A. terreus* da dokuda beklenmedik kısımlarından sporlanma gösterir; böylelikle dokuda oluşan maya benzeri sporların ya da alöryokonidyumların kültür için alınan kanda saptanma olasılığı daha yüksektir (Şekil 74-16'ya bakınız). Bu alöryokonidyumların doku, ince iğne aspiratı veya bronkoskopi örneklerinin mikroskobik incelemesinde teşhis edilmesi, *A. terreus* açısından hızlı bir ön tanı yapılmasını sağlar.

İnvazif aspergillozun hızlı tanısında, serumda *Aspergillus*'un galaktomannan antijenini saptayan immünolojik testlerin geliştirilmesiyle ilerleme kaydedilmiştir. Bu test enzim immunoassay formatındadır ve ticari bir kit olarak bulunabildiği gibi referans laboratuvarlarından da temin edilebilir. Test oldukça özgül görünmesine rağmen duyarlılığı değişkendir. Bu test en iyi biçimde, yüksek riskli (esas olarak nötropenik hastalar ve KİT hastaları) hastalardan alınan ardışık örneklerde kullanılır ve böylece empirik veya preemptif antifungal tedaviye erkenden başlama indikasyonunu yakalamak ve bir an önce kesin tanıya ulaşmak hedeflenir.

Tedavi ve Korunma

Yüksek risk grubundaki hastalarda aspergillozun önlenmesi son derece önemlidir. Nötropenik ve diğer yüksek risk grubundaki hastalar, *Aspergillus* konidyumları ile teması en aza indirmek için genellikle havası filtre edilmiş ortamlarda tutulurlar.

Aspergillozun spesifik antifungal tedavisinde genellikle amfoterisin B veya onun lipit bazlı formülasyonlarından birisi kullanılır. *Aspergillus terreus*'un amfoterisin B'ye dirençli kabul edildiğini ve vorikonazol gibi alternatif bir ilaçla tedavi edilmesi gerektiğini göz önünde bulundurmak önemlidir. Vorikonazolün tedaviye girmesi, amfoterisin B'den daha etkin ve daha az toksik bir tedavi seçeneği ortaya çıkarmıştır (Bölüm 70'e bakınız). İlaç uygulamaları ile birlikte, baskılanmış bağışıklık düzeyini azaltma ve/veya konağın bağışık savunmalarını yeniden tesis etme yönünde çaba gösterilmesi aspergilloz tedavisinin diğer önemli öğeleridir. Ayrıca olanaklıysa etkilenen bölgelerin cerrahi rezeksiyonu da önerilmektedir.

Zigomikoz

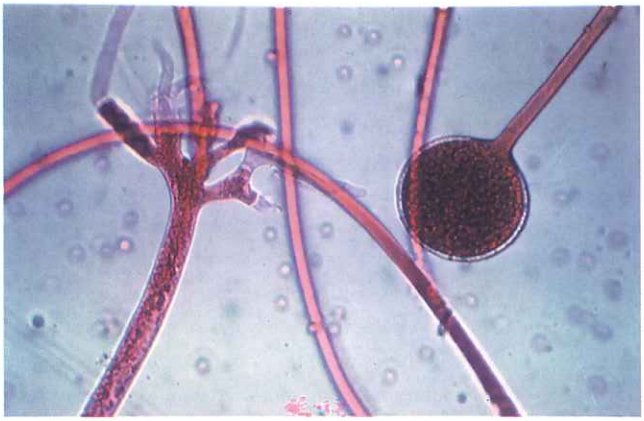
Zigomikoz, Zygomycetes sınıfındaki mantarların neden olduğu hastalıklar anlamındadır. Zygomycetes sınıfındaki en önemli insan patojenleri Mucorales ve Entomophthorales takımlarında yer alır. Entomophthorales takımı, *Conidiobolus* ve *Basidiobolus* olmak üzere iki patojenik cinsten oluşur. Bu etkenler genel olarak derialtı dokularında kronik ve granülomatöz bir enfeksiyonu provoke ederler ve Bölüm 72'de tartışılmışlardır.

Mucorales takımında yer alan patojen cinsler ise *Rhizopus, Mucor, Absidia, Rhizomucor, Saksenaea, Cunninghamella, Syncephalastrum* ve *Apophysomyces*'tir. Zygomycetes'e bağlı enfeksiyonlar nadirdir ve ABD'de yılda bir milyon kişide 1,7 oranında ortaya çıkmaktadır. Ne yazık ki, bu etkenlere bağlı enfeksiyonlar ortaya çıktığı zaman, genellikle akut ve hızlı ilerleyen bir seyir gösterir ve mortalite oranları %70 ile %100 arasında değişir.

Morfoloji

Makroskobik olarak, patojenik Mucorales mantarları hızla üreyip 12-18 saat içinde rengi griden kahverengiye kadar değişen yünümsü koloniler oluştururlar. Cins ve tür düzeyinde identifikasyon mikroskobik morfolojiye göre yapılır. Mikroskobik olarak Zygomycetes'ler geniş, hiyalen, seyrek septumlu ve coenocytic (tek bir hücre duvarıyla çevrili çok çekirdekli protoplazma kitlesi) hifleri olan küflerdir. Mucorales takımındaki mantarların eşeysiz sporları bir sporangiyum içinde bulunur ve **sporangiyospor** olarak adlandırılır. Sporangiyumlar sap biçimindeki sporangiyoforların uçlarında taşınır ve bu sporangiyoforlar da **kolumella** adı verilen ampul şeklinde şişkin bir kısımla sonlanır (Şekil 74-17; Bölüm 5'deki, Şekil 5-3A'ya da bakınız). **Rizoit** denilen köke benzer yapıların varlığı, Mucorales içinde yer alan belirli cinslerin identifikasyonunda yardımcı olur.

Dokuda ise Zygomycetes (Mucorales takımı) kurdelaya benzer, septumsuz veya seyrek olarak septumlu, hiyalen (pigmentsiz) hifler olarak görülür (Şekil 74-18'e bakınız). *Aspergillus* türleri ve diğer hiyalen küflerin aksine, hiflerin çapı genellikle 10 µm'yi

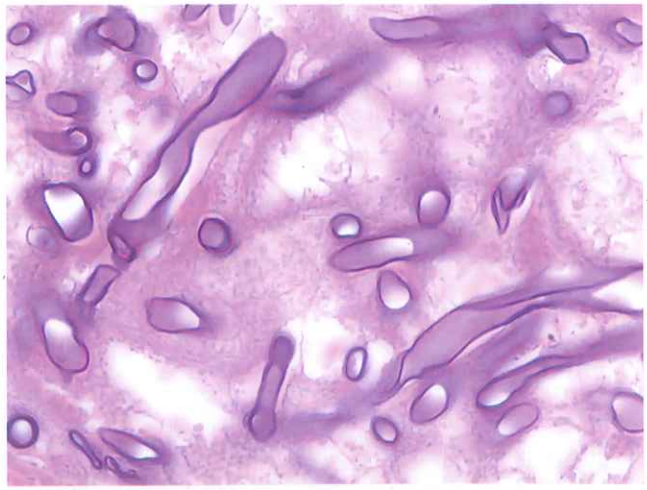


Şekil 74–17. *Rhizopus* türünün sporangiyum ve rizoitleri görülmektedir.

geçer, kenarları da düzensiz ve pleomorfiktir ve sıklıkla katlanıp kendi üzerlerine doğru bükülürler. Hiflerin dallanması rasgeledir ve dallanma daha da ileriye gitmez, dallar ana hiflerden tipik olarak dik açıyla çıkar. Hiflerin duvarları incedir, GMS ve diğer mantar boyaları ile zayıf boyanırlar, ancak H&E ile çoğu kez daha kolay saptanırlar (Şekil 74-18'e bakınız). Zygomycetes'ler tipik olarak anjiyoinvaziftir.

Epidemiyoloji

Zigomikoz tüm dünyada görülen sporadik bir hastalıktır. *Rhizopus arrhizus* insan zigomikozunun en sık görülen etkenidir; ancak *Rhizopus, Rhizomucor, Absidia* ve *Cunninghamella*'nın diğer türlerinin de hastanede yatan kişilerde invazif hastalık oluşturduğu bilinmektedir. Bu organizmalar yaygın olarak toprak ve çürüyen bitkilerde bulunur. Çevrede bulunan sporangiyosporların solunum yoluyla alınması, yutulması veya yaraların bunlarla kontamine olmasıyla enfeksiyon kazanılabilir. *Aspergillus* türlerinde olduğu gibi, Zygomycetes'lerin nozokomiyal yayılımı, özellikle inşaat sırasında klima sistemleriyle olabilir. Fokal zigomikoz salgınları



Şekil 74–18. Dokudaki *Rhizopus* türünün geniş, kurdela benzeri ve septumsuz hifleri görülmektedir (H&E, x 1000).

da kontamine olmuş yapışkan sargı ya da bantların cerrahi yara pansumanlarında kullanılmasıyla ilişkilendirilmiş ve primer kütanöz zigomikoz gelişimiyle sonuçlanmıştır.

İnvazif zigomikoz bağışıklığı bozulmuş hastalarda ortaya çıkar ve klinik olarak aspergilloza benzemektedir. Zygomycetes'lerin, özellikle zemininde diabetes mellitus bulunan solid organ transplantlı hastaların %1-9'unda enfeksiyon oluşturabileceği tahmin edilmektedir. Risk faktörleri olarak kortikosteroid ve deferoksamin tedavisi, diyabetik ketoasidoz, böbrek yetmezliği, hematolojik malinite, kemik iliği supresyonu ve hastanedeki inşaat aktivitelerine maruz kalma sayılabilir. Yakın bir zamanda, kan ve kemik iliği transplantasyonundan sonra, Zygomycetes'lere karşı etkisiz bir ilaç olan vorikonazol ile antifungal profilaksi uygulanan hastalarda zigomikoz görülmüştür.

Klinik Sendromlar

Mucorales takımına ait üyelerin neden olduğu zigomikozun birkaç klinik şekli vardır. Rinoserebral zigomikoz; burun boşluğu, paranazal sinüsler ve orbitanın akut invazif enfeksiyonudur ve yüze ait yapılarda tutulum yaptıktan sonra meninksler ve beyni de tutarak SSS'ye yayılır. Bu enfeksiyonların çoğu, özellikle diyabetik ketoasidoz olmak üzere metabolik asidozu olan hastalarda ve hematolojik malinitesi bulunanlarda ortaya çıkar.

Akciğer zigomikozu nötropenik hastalarda primer bir enfeksiyon olarak ortaya çıkar ve yanlışlıkla invazif aspergilloz tanısı konulabilir. Akciğerdeki lezyonlar, büyük akciğer damarlarının hiflerle invazyonu ve ardından oluşan trombozun bir sonucu olarak infarkt yapısındadır. Göğüs radyografilerinde hızlı seyreden ilerleyici bir bronkopnömoni, segmental veya lober konsolidasyon ve kavitasyon bulguları saptanır. Aspergillomayı taklit eden mantar topu oluşumu görülebilir. Mantarın yaptığı damar invazyonun bir sonucu olarak, ölümcül hemoptiziyle birlikte akciğer kanaması görülebilir.

Mucorales takımındaki zigomiçetlerin anjiyoinvazif nitelik taşımaları, sık olarak çeşitli organlarda doku infarktı ile seyreden yaygın enfeksiyon oluşmasına neden olur. Ortaya çıkan semptomlar nörolojik, pulmoner ya da gastrointestinal tutuluma işaret eder. Gastrointestinal kanal tutulumu sıklıkla yoğun kanama veya perforasyona neden olur.

Deri zigomikozu hematojen yayılımın bir işareti olabilir. Lezyonlar daha çok orta kısımları ekimotik nodüller şeklindedir. Primer deri zigomikozu travmatik yaralanma sonrasında, cerrahi pansumanlarda veya yanık yaralarının kolonizasyonu olarak ortaya çıkabilir.

Laboratuvar Tanı

Zigomikozda prognozun son derece kötü olması nedeniyle direkt mikroskobik inceleme, histolojik çalışma ve kültür için doku örneği alınması konusunda her türlü gayret gösterilmelidir. Zygomycetes'ler son derece yaygın bir mantar grubu olduğundan, karakteristik mantar elemanlarının dokuda gösterilmesi, mantarın sadece kültürde izolasyonundan çok daha önemlidir.

Burun mukozası kazıntıları, sinüs içeriği aspiratı, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve herhangi bir nekrotik enfekte dokunun biyopsisi uygun örneklerdir. Klinik örneğin kalkoflor beyazı içeren KOH'la hazırlanmış preparatının direkt mikroskobik incelemesinde, geniş ve septumsuz hifler görülebilir. Hematoksilen eozin veya PAS'la boyanmış histopatolojik kesitler en yararlı olanıdır (Şekil 74-18'e bakınız). Geniş, düzensiz dallanan, septumları seyrek dizilimli, kıvrılmış hifler gözlenebilir.

Kültürü yapılacak olan doku homojenize edilmeden kıyılmalı ve sikloheksimit içermeyen standart mikolojik besiyerlerine ekilmelidir. Dokuda hiflerin mikroskobik olarak gösterilmesine rağmen, kültür negatifliği sıktır ve kültürlerin yaklaşık %40'ında negatif sonuç alınır. Zigomikoz tanısı sadece kültür sonucuna göre konamaz veya reddedilemez. Tanı hem klinisyen hem de mikrobiyoloğun birlikte elde edecekleri bir kısım kanıta bağlıdır. Ne yazık ki, Zygomycetes'ler için henüz yaygın şekilde kullanılan serolojik veya moleküler spesifik testler bulunmamaktadır (Bölüm 69'a bakınız).

Tedavi

Amfoterisin B zigomikoz için hala ilk tedavi seçeneğidir ve sıklıkla buna cerrahi debridman ve bağışıklık durumunun düzeltilmesi eklenir. Zygomycetes'lerin çoğu amfoterisin B'ye oldukça duyarlı görünürler, azollere veya ekinokandinlere ise çoğu zaman duyarlı değillerdir (Bölüm 70'e bakınız). Bununla birlikte, geniş spektrumlu triazoller arasında posakonazol bir ayrıcalık gösterir ve Zygomycetes'lerin çoğuna karşı etkili olduğu görülür. Posakonazolün zigomikozun fare modellerinde etkinlik sergilediği kaydedilmekle birlikte, insan enfeksiyonlarının tedavisiyle ilgili deneyimler sınırlıdır. Aksine, vorikonazol bu etkenlere karşı etkili değildir ve vorikonazol profilaksisinin uygulandığı KİT hastalarında profilaksi sırasında zigomikoz geliştiği bildirilmiştir.

Diğer Hiyalen Küflere Bağlı Mikozlar

Hyalohyphomycetes olarak da bilinen hiyalen küflerin listesi oldukça uzundur ve bu bölümde bunların hepsinden bahsetmek amacımızın dışına taşmak olur (Kutu 74-1'e bakınız). Hiyalohifomikozun (pigmentsiz küflere bağlı enfeksiyon) taksonomik olarak birbirinden oldukça farklı olan etkenleri bazı ortak özelliklere sahiptir. Çoğunun bazı antifungal ilaçlara düşük duyarlılık sergilemeleri ve dokuda bulundukları zaman *Aspergillus*'dan ayırt edilemeyecek kadar hiyalen (pigmentsiz), septumlu, dallanan filamantöz mantarlar şeklinde görülmeleri ortak özelliklerindendir. Bu etkenlerin identifikasyonu için kültür gereklidir ve en uygun tedavinin saptanması konusunda kritik bir rol oynayabilir.

Bu mantarların çoğu tarafından oluşturulan enfeksiyonların nispeten daha az görülmesine karşın, insidanslarının arttığı görülmektedir. Yayılım göstererek seyreden enfeksiyonların çoğunun, sporların solunması veya önceden oluşmuş lokal deri

lezyonlarının ilerlemesi sonucunda kazanıldığı düşünülmektedir. Bu bölümde ele alınacak olan belirli cinsler, klinik açıdan önemli olduğu düşünülen hiyalen küfleri kapsamaktadır. Bunlar *Fusarium* türleri, *Scedosporium* türleri, *Acremonium* türleri, *Paecilomyces* türleri, *Trichoderma* türleri ve *Scopulariopsis* türleridir. Bu organizmalar doğada yaygın bir dağılım gösterirler ve nötropenik hastalarda enfeksiyon oluşturma eğilimindedirler. Oluşturdukları enfeksiyonlar, bağışıklık sisteminin yeniden tesis edilemediği durumlarda son derece ölümcül seyreder. Bu organizmalardan bazısı, beklenmedik kısımlarından dokuda konidyumlar oluşturma yeteneğine (adventitious conidiation; dokuda sporların oluşması) sahiptir ve bunun sonucunda hematojen yayılım, kan kültür pozitifliği ve çok sayıda deri lezyonları oluşur.

Fusarium türleri, bağışıklığı bozulmuş hastalarda, yayılım gösteren enfeksiyon etkenleri olarak gittikçe artan sıklıkta kendilerini göstermektedirler. *Fusarium* aynı zamanda, özellikle kontakt lens kullananlarda mantar keratitinin önemli bir etkenidir. Klinik örneklerden en sık izole edilen türler *Fusarium moniliforme*, *F. solani* ve *F. oxysporum*'dur. Yaygın fusaryoz olduğunu gösteren ayırıcı özellik, ortası nekrotik çok sayıda purpurik deri lezyonunun ortaya çıkmasıdır (Klinik Olgu 74-4). Bu nodüllerden yapılan biyopsilerde gözlenen genel bulgu, derideki kan damarlarını istila eden dallanmış ve hiyalen yapıdaki septumlu hiflerin varlığıdır (Şekil 74-19). Biyopsi materyali ve kandan yapılacak kültürler, *Fusarium* enfeksiyonu tanısı için yararlıdır. *Aspergillus* türlerine bağlı invazif enfeksiyonlarda, kan kültürleri neredeyse her zaman negatif olmasına karşın, fusaryozlu hastaların yaklaşık %75'inde kan kültürleri pozitiftir. *Fusarium* türlerinin kolonileri kültürde hızlı ürer, pamuğumsu ya da yünümsü görünümde, basık ve yayılır tarzdadır. Koloniler mavi yeşil, bej, somon, lavanta, kırmızı, eflatun ve mor renkte olabilir. Mikroskobik olarak, *Fusarium* türleri hem makrokonidyum hem de mikrokonidyum oluştururlar. Mikrokonidyumlar tek veya çift hücreli, oval ya da silindirik olup genellikle müköz toplar veya kısa zincirler şeklinde oluşurlar. Makrokonidyumlar füsiform veya orak şeklinde ve çok hücrelidir (Şekil 74-20). *Fusarum* türleri in vitro olarak amfoterisin B'ye sıklıkla dirençli görünürler ve bu ilaçla tedavi görmekte olan hastalarda aynı etkenin yol açtığı enfeksiyonlar (breakthrough infections) sıkça görülür. Amfoterisin B'nin etkisiz kaldığı bazı fusaryozlu hastalarda, vorikonazol ve posakonazol başarıyla kullanılmıştır. Fusaryoz tedavisi için,

Şekil 74–19. Dokudaki *Fusarium* türünün, *Aspergillus* türlerininkinden ayırt edilemeyen ve dar açıyla dallanan septumlu hifleri görülmektedir. *(Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den alınmıştır.)*

Klinik Olgu 74–4. Fusaryoz

Badley ve ark. (www.FrontlineFungus.org) yakın bir zamanda akut myeloid lösemi tanısı alarak kemoterapi uygulanmaya başlanan ve bu sırada nötropeni ve ateş gelişen 38 yaşındaki bir hasta tanımlamışlardır. Hastaya geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar verilmiş ve 96 saat sonrasında ateşi hala düşmemişti. Hastanın sol tarafında internal juguler kateter takılıydı. Kan ve idrar kültürlerinde bir üreme olmamıştı. Olası bir mantar enfeksiyonu ile mücadele edebilmek için, tedavi rejimine vorikonazol de eklenmişti. Bir haftalık tedavi sonrasında, hasta hala nötropenik ve ateşliydi ve uygulanan antifungal tedavi kaspofunginle değiştirildi. Dört gün sonra, hastada hafif ağrılı döküntüler meydana geldi. Döküntüler ilk olarak üst ekstremitelerde ortaya çıktı ve bu lezyonlar ortası nekrotik papüler, eritematöz ve plak benzeri döküntüler şeklindeydi. Kan kültürleri ve deri biyopsi örnekleri analiz için laboratuvara gönderildi. Laboratuvar sonucunda, tomurcuklanan mayalar ve yalancı hifler görülmesi üzerine kan kültürlerinin "maya" yönünden pozitif olduğu belirtiliyordu. Deri biyopsisinde *Aspergillus* ile uyumlu "küf" sonucu alınmıştı. Ancak serum galaktomannan testi negatifti. Tüm kültürlerde *Fusarium solani* üredi. Kullanılmakta olan kaspofungin kesildi ve lipit bileşikli bir amfoterisin B ile vorikonazol başlandı. Tedaviye rağmen, lezyonların sayısı sonraki 2 hafta içerisinde arttı ve ekstremitelerine, gövdesine ve yüzüne yayıldı. Nötropeni ve ateş ısrarla devam etti ve ilk tanı konulduktan yaklaşık 3 hafta sonra hasta öldü.

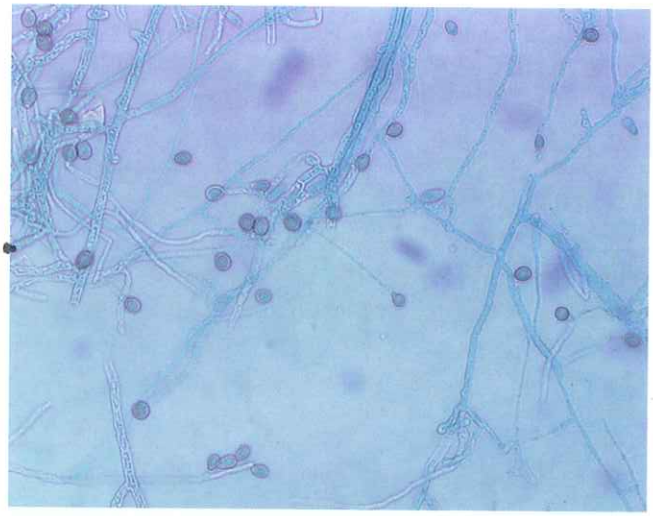
Deri lezyonları ve pozitif kan kültürlerinin birlikte olması fusaryozdaki tipik bulgulardır. Kan kültürlerinden "maya" rapor edilmesine rağmen, yapılan daha detaylı incelemede bunların *Fusarium* mikrokonidyumları ve hifleri olduğu ortaya çıkmıştır. Benzer şekilde, deri biyopsisinde septumlu hiflerin görülmesi, içlerinde *Fusarium* da olmak üzere bazı farklı hiyalen küflere ait bir bulgu olabilir.

Şekil 74–20. *Fusarium oxysporum*, laktofenol pamuk mavisi preparatı.

primer olarak amfoterisin B'nin bir lipit formülasyonu, vorikonazol ya da posakonazolden herhangi birinin seçilmesi ve bununla birlikte bağışıklık sisteminin yeniden tesis etmek adına her türlü çabanın gösterilmesi önerilmektedir.

Scedosporium cinsi içinde *S. apiospermum* (teleomorfu *Pseudallescheria boydii*) ve *S. prolificans* bulunur ve antifungallere dirençli iki önemli fırsatçı patojeni temsil ederler. *Scedosporium apiospermum* topraktan kolaylıkla izole edilebilir ve tüm dünyada miçetomun zaman zaman gözlenen bir etkenidir; aynı zamanda, bağışıklığı bozulmuş hastalarda ciddi seyreden lokal veya yaygın enfeksiyonlar da oluşturur. Geniş yayılım gösteren hastalığa ilaveten, *Scedosporium apiospermum*'un kornea ülserleri, endoftalmit, sinüzit, pnömoni, endokardit, menenjit, artrit ve osteomiyelite neden olduğu bildirilmiştir. *Scedosporium apiospermum* histopatolojik incelemede *Aspergillus* türleri ve hiyalohifomikozun diğer etkenlerinden ayırt edilemez. Bu ayrımın yapılması klinik açıdan önemlidir, çünkü *S. apiospermum* amfoterisin B'ye dirençli, vorikonazol ve posakonazole duyarlıdır. Kültürde kolonileri yünümsü ya da pamuğumsu görünümdedir ve başlangıçta beyazken zamanla dumansı kahverengiden yeşile kadar değişebilen bir renge dönüşürler. Mikroskobik olarak konidyumlar tek hücreli, uzamış biçimde ve soluk kahverengi olup ya kısa ya da uzun konidyoforlar üzerinde tek tek veya top şeklinde bir arada bulunurlar (Şekil 74-21).

Scedosporium prolificans (eski adı *S. inflatum*) hiyalohifomikozun yeni ortaya çıkmaya başlayan, potansiyel olarak virülan ve oldukça agresif bir etkenidir. *Fusarium* veya *S. apiospermum* enfeksiyonlarına göre çok daha az önemli olmasına rağmen, *S. prolificans*'a bağlı enfeksiyonlar yumuşak doku travması ile ilişkili olup yaygın lokal invazyon, doku nekrozu ve osteomyelitle karakterizedir. *Scedosporium prolificans* makroskobik ve mikroskobik morfoloji açısından *S. apiospermum*'a benzer. *Scedosporium prolificans*'ın şişkin tabanlı annelitlerin uçlarında ıslak kümeler şeklinde annelokonidyumlar oluşturması, bu organizmayı *S. apiospermum*'dan ayırt ettiren en yararlı özelliktir. *Scedosporium prolificans*'ın, geniş spektrumlu triazoller ve ekinokandinler de dahil olmak üzere, sistemik etkili antifungal ilaçların neredeyse tümüne dirençli olduğu kabul edilmektedir. Cerrahi rezeksiyon, *Scedosporium prolificans* enfeksiyonlarında tek kesin tedavi şeklidir.



Şekil 74–21. *Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii).* Laktofenol pamuk mavisi preparatında konidyumlar ve septumlu hifler görülmektedir.

Acremonium türlerine bağlı invazif enfeksiyonlar hemen hemen sadece nötropenili, transplantasyonlu ya da diğer bağışık yetmezlikli hastalarda görülür. Bu enfeksiyonlar *Fusarium*'un oluşturduğuna benzer bir şekilde, hematojen yayılımla orta çıkan deri lezyonları ve kan kültür pozitiflikleriyle kendini gösterir. *Acremonium* türleri toprak, çürüyen bitkiler ve bozulan gıdalarda yaygın biçimde bulunur. *Acremonium* türlerinin kolonileri beyazımsı gri veya gül renginde olup yüzeyleri kadifemsi ya da pamuğumsudur. Tek hücreli konidyumları zincirler halinde bulunabildiği gibi; kısa, dallanmayan ve gittikçe incelen fiyaliterden gelişerek bir konidyum yığını şeklinde de bulunabilirler. *Acremonium* türlerine bağlı enfeksiyonların optimal tedavisi halen belirlenmemiştir. Amfoterisin B, itrakonazol ve ekinokandinlere direnç görülmektedir. *Acremonium strictum*'a bağlı bir akciğer enfeksiyonunun posakonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildiren son zamanlara ait bir yayın, yeni triazollerin *Acremonium* enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sık olmamakla birlikte, *Paecilomyces* türleri organ ve hematopoetik kök hücre alıcılarında, AIDS'li bireylerde ve diğer bağışıklığı bozulmuş hastalarda invazif hastalık oluşturabilir. Enfeksiyon sıklıkla derideki çatlaklar veya intravasküler kateterler yoluyla giriş yapar. Enfeksiyonun yayılmasına, dokularda ortaya çıkan beklenmedik yerden konidyum oluşturma özelliği katkıda bulunabilir. En sık görülen iki tür *P. lilacinus* ve *P. variotti*'dir. Mikroskobik olarak, *Paecilomyces* türlerinin konidyumları tek hücreli, oval ya da füsiformdur ve zincirler oluşturur. Fiyalitlerinde şişkin bir taban ve gittikçe incelen uzun bir boyun kısmı vardır. Amfoterisin B'ye duyarlılığı değişken olmakla birlikte *P. lilacinus* ile direnç görülür. Hem ciddi deri enfeksiyonu hem de yaygın hastalığın tedavisinde vorikonazol başarıyla kullanılmaktadır.

Trichoderma türleri, öncesinde patojen olmayan mantarlar arasında yer alıp da, sonradan bağışık yetmezlikli hastalarda ve periton diyalizi gören hastalarda önemli fırsatçı patojenler olarak ortaya çıkan mantarlara çok güzel bir örnektir. *Trichoderma longibrachiatum*'a bağlı ölümcül yaygın enfeksiyon, hematolojik maliniteli hastalarda kemik iliği veya solid organ transplantasyonu sonrasında ortaya çıkar. *Trichoderma* türlerinin çoğu amfoterisin B, itrakonazol, flukonazol ve flusitozine düşük duyarlılık sergilerler. Az sayıda kökene karşı test edilen vorikonazol etkili gibi durmaktadır.

Scopulariopsis türleri toprakta yaygın olarak bulunan saprofitlerdir ve nadir olarak insanda invazif enfeksiyon yaparlar. *Scopulariopsis brevicaulis* en sık izole edilen türdür. Enfeksiyon genellikle tırnaklara sınırlı kalır; ancak nötropenik lösemi hastalarında kan ve kemik iliği transplantasyonlarından sonra ciddi derin enfeksiyon kaydedilmiştir. Nazal septum, deri ve yumuşak dokular, kan, akciğerler ve beyni tutan hem lokal hem de

yaygın enfeksiyonlar tanımlanmıştır. Tanı kültür ve histopatoloji ile konur. *Scopulariopsis* türleri standart mikolojik besiyerlerinde hızlı ya da biraz yavaş üreme gösterirler. Kolonileri başlangıçta düzgün yüzeyli olup zamanla granüler ya da pudramsı hale dönerler. Konidyoforları sade veya dallıdır; konidyum oluşturan hücreler olan annelitler tekli ya da gruplar halinde oluşabildikleri gibi, *Penicillium* türlerinde görülene benzer şekilde, süpürge benzeri bir yapı veya *scopula* da oluşturabilirler. Annelokonidyumlar başlangıçta düzgün yüzeylidir ancak olgunlaştıkça pürtüklenirler, ampul şeklinde olup bazipetal zincirler yaparlar. *Scopulariopsis* türleri genellikle itrakonazole dirençli, amfoterisin B'ye ise orta duyarlıdırlar. İnvazif enfeksiyonları cerrahi ve medikal tedavi gerektirir ve çoğu kez ölümcüldür.

Feohifomikoz

Feohifomikoz, esmer (pigmentli) hifler ve/veya mayalar ile oluşan bir doku enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Esmer mantarlara bağlı enfeksiyonlar, fırsatçı mantar hastalıklarının önemli ve prevalansı gittikçe artan bir grubunu oluştururlar. Enfeksiyonlar yaygın hastalık ya da akciğer, paranazal sinüsler veya santral sinir sisteminin lokal hastalığı şeklinde ortaya çıkabilir. Lokal derialtı enfeksiyonuyla sonuçlanan primer inokülasyon genellikle gelişmemiş ülkelerde görülür ve Bölüm 72'de tartışılmıştır.

İnsanlarda enfeksiyon oluşturduğu bildirilen esmer mantarlar farklı cinsten çok sayıda mantarı içerir; ancak insan enfeksiyonlarının en sık görülen etkenleri *Alternaria, Bipolaris, Cladosporium, Curvularia* ve *Exserohilum* türleridir. Bunlara ilave olarak, esmer mantarların bazıları nörotropik gibi görünürler: *Cladophialophora bantiana, Bipolaris spicifera, Exophiala* türleri, *Wangiella dermatitidis, Ramichloridium obovoideum* ve *Chaetomium atrobrunneum*. Santral sinir sistemi enfeksiyonları en sık beyin apsesi şeklinde ortaya çıkar. *Bipolaris* türleri ve *Exserohilum* türlerine bağlı enfeksiyonlar önce sinüzit şeklinde başlayıp daha sonra SSS'ye yayılırlar.

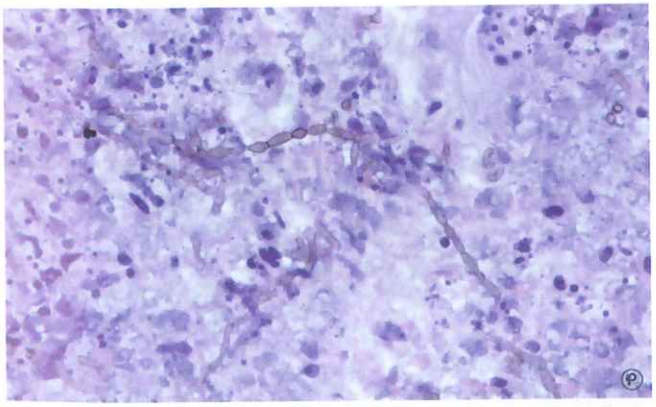
Dokuda, maya şekillerinin de eşlik ettiği ya da etmediği hifler görülür. Çoğu zaman, hücre duvarındaki soluk kahverengi ya da daha koyu renkteki melanin benzeri pigment, H&E veya Papanicolaou ile boyanmış dokuda belirgindir (Şekil 74-22). Fontana-Masson tekniği (melanine özgül bir boya) ile boyama, esmer elemanların gösterilmesine yardımcı olabilir.

Esmer mantarlar, enfeksiyonun klinik spektrumu ve tedaviye yanıt açısından oldukça farklılık gösterirler. Daha ötesi, farklı cinsler histopatolojik incelemede kolayca birbirinden ayırt edilemezler. Bu nedenle, enfekte dokunun kültürüne dayanan doğru bir mikrobiyolojik tanı konulması, bu mantarlara bağlı enfeksiyonlara karşı optimal klinik yaklaşım sergilenmesi açısından önemlidir.

Alternaria türleri, hem sağlıklı hem de bağışıklığı bozulmuş kişilerde paranazal sinüzitin önemli etkenleridir. Diğer enfeksiyon bölgeleri ise deri ve yumuşak doku, kornea, alt solunum yolu ve peritondur. Bu cins içinde en iyi belgelenmiş insan patojeni *Alternaria alternata*'dır. Kültürde *Alternaria* kolonileri hızla gelişir, pamuğumsu görünümdedir ve rengi gri ile siyah arasında değişir. Konidyoforları genellikle teklidir, basit yapıda veya dallanmıştır. Konidyumları dallanan zincirler şeklinde gelişir ve esmer renkte, müriform (duvardaki tuğla dizilimine benzer şekilde yatay ve dikey bölmeler içerir tarzda), düzgün veya pürtüklü yüzeye sahip, distal uca doğru gittikçe incelen ve uç kısımlarında kısa bir gaga bulunan bir yapıdadır (Şekil 74-23).

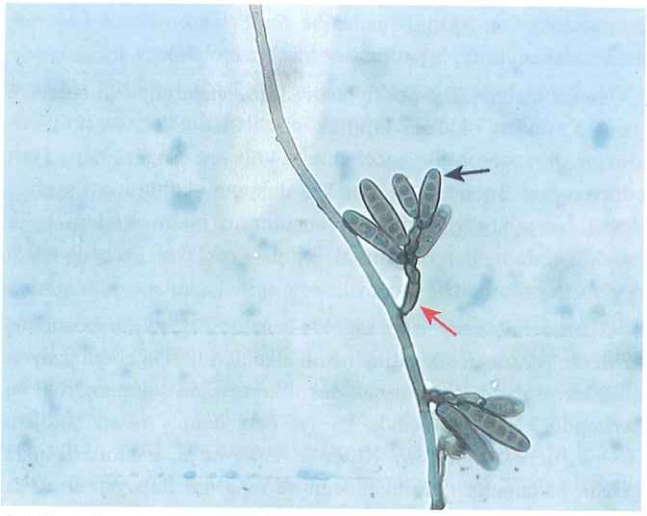
Cladosporium türleri genellikle yüzeysel deri enfeksiyonları yapmakla birlikte derin enfeksiyonlar da oluşturabilirler. Bu mantarlar hızla üreyip kadifemsi, zeytin grisi ile siyah arası değişen renkte bir koloni oluştururlar. Konidyoforlar hiflerden çıkar ve esmer renkte, uzun ve dallanmış yapıdadır. Konidyumları düzgün yüzeyli veya pürtüklü, tek ya da birkaç hücreli olup konidyoforun tepesinde dallanan zincirler oluşturur.

Curvularia türleri yaygın olarak toprakta yaşam sürdürürler ve hem yaygın hem de lokal enfeksiyonlara neden olurlar. Endokardit ve kateter yerindeki lokal enfeksiyon dışında, nazal septum ve paranazal sinüsler, alt solunum yolu, deri ve deri altı dokular, kemikler ve korneada da enfeksiyon oluşturabilirler. Hifler dokuda pigmentsiz olarak görülebilir. İnsanlarda enfeksiyon etkeni olarak sık görülen türler; *C. geniculata, C. lunata, C. pallescens* ve *C.*

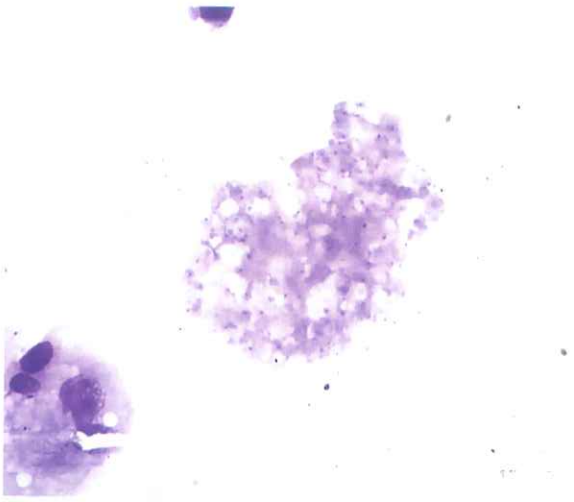


Şekil 74–22. *Cladophialophora bantiana*'nın dokudaki pigmentli hifleri görülmektedir (H&E, x 400). *(Marler LM et al: Mycology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004'ten alınmıştır.)*

Şekil 74–23. *Alternaria* türü. Laktofenol pamuk mavisi preparatında koyu pigmentli müriform (metine bakınız) konidyum zincirleri görülmektedir.



Şekil 74–24. *Bipolaris* türü. Laktofenol pamuk mavisi preparatında genikülat konidyoforlar *(kırmızı ok)* üzerinde oluşmuş pigmentli konidyumlar *(siyah ok)* görülmektedir.



Şekil 74–25. Bronkoalveolar lavaj sıvısında *Pneumocystis jirovecii.* Giemsa ile boyanan intrakistik şekiller görülmektedir (x 1000).

senegalensis'tir. Kültürde kolonileri hızla gelişir, yünümsü görünümde ve gri ile grimsi siyah arasında değişen renktedir. Mikroskobik olarak konidyumlar esmer renkte, tekli veya gruplar halinde, septumlu, basit veya dallanmış, simpodiyal ve genikülattır.

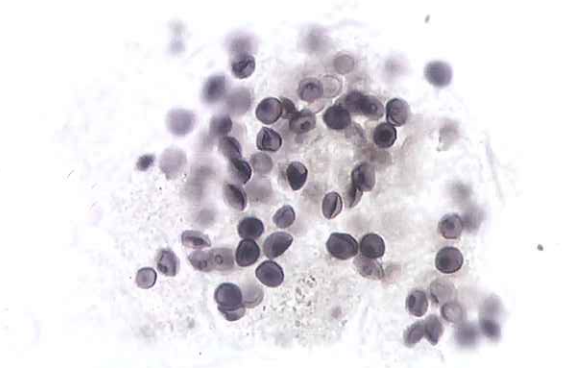
Bipolaris ve *Exserohilum* cinslerinin oluşturduğu enfeksiyonlar, *Aspergillus* türlerinin yaptığı enfeksiyonlara benzer şekilde kendilerini gösterir, ancak hastalığın ilerlemesi daha yavaştır. Oluşturduğu hastalık damar invazyonu ve doku nekrozu ile birlikte seyreden yaygın enfeksiyon, santral sinir sistemi ve paranazal sinüslerin tutulumu ve allerjik bronkopulmoner hastalıkla ilişkili klinik tablolar şeklinde ortaya çıkabilir. Bu organizmalar "normal" (atopik veya astmatik) konaklarda sinüzit, bağışıklığı bozulmuş olanlarda ise daha invazif hastalık oluştururlar. Kültürde, hem *Bipolaris* hem de *Exserohilum*, hızla gelişen, yünümsü, gri ile siyah arası renklerde koloniler oluştururlar. Mikroskobik olarak konidyoforlar simpodiyal ve genikülattır. Konidyumları esmer renkli, uzunca oval ya da silindirik ve çok hücrelidir (Şekil 74-24).

Derin yerleşimli feohifomikozun optimal tedavisi henüz kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, genellikle erken amfoterisin B uygulaması ve agresif cerrahi eksizyon yapılmaktadır. Bu çabalara rağmen, feohifomikoz tedaviye iyi yanıt vermez ve nüksler sıktır. *Exophiala spinifera*'ya bağlı yaygın enfeksiyonun tedavisinde posakonazol başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Beyin apsesi gelişen hastalarda, lezyonun tümüyle eksizyonu hayatta kalım süresini arttırmaktadır. Uzun süreli triazol (posakonazol veya vorikonazol) tedavisiyle birlikte, cerrahi eksizyonların tekrar edilmesi nüksleri önleyebilir.

Pnömosistoz

Pneumocystis jirovecii (eski adıyla *P. carinii*), neredeyse sadece ileri derecede hasta ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle de HIV enfeksiyonu olanlarda enfeksiyon oluşturan bir organizmadır. AIDS'li kişiler arasında en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur; ancak son yıllarda kullanılan hayli aktif antiretroviral tedavi (HAART) ile birlikte insidansi oldukça düşmüştür. Daha önceleri organizmanın bir protozoan parazit olarak görülmesine karşın, son yıllarda elde edilen moleküler ve genetik kanıtlar onu mantarlar arasına yerleştirmiştir (Bölüm 5'e bakınız).

Pneumocystis jirovecii'nin yaşam döngüsü hem eşeyli hem de eşeysiz aşamalar içerir. İnsandaki enfeksiyon seyri sırasında, *P. jirovecii* serbest trofik şekiller (1,5-5 µm çapında), tek çekirdekli bir sporokist (4-5 µm) ya da 8'e kadar ulaşabilen sayıda oval ya da füsiform intrakistik cisimler içeren bir kist (5 µm) olarak bulunabilir (Şekil 74-25). Kistin parçalanmasının ardından, kist duvarı içi boş ve büzüşmüş bir yapı olarak görülür (Şekil 74-26).



Şekil 74–26. Bronkoalveolar lavaj sıvısında *Pneumocystis jirovecii.* GMS ile boyanan preparatta tipik şekilleriyle sağlam ve büzüşmüş kistler görülmektedir (x 1000).

Pneumocystis jirovecii'nin doğadaki kaynağı bilinmemektedir. Hava yolu ile bulaşma deneysel olarak kemiricilerde gösterilmiş olmasına karşın, kemirici kökenlerinin genetik olarak insan kökenlerinden farklı olması, kemiricilerin insan hastalığı yönünden zoonotik bir kaynak olması olasılığını çok azaltmaktadır.

Solunum yolu insanlarda *P. jirovecii*'nin ana giriş kapısıdır. Pnömosistozun en sık görülen klinik şekli pnömonidir, ancak AIDS hastalarında akciğer dışı klinik tablolar görülebilir. Lenf düğümü, dalak, kemik iliği, karaciğer, ince bağırsak, genitoüriner kanal, göz, kulak, deri, kemik ve tiroid tutulumu bildirilmiştir. Son yıllarda elde edilen kanıtlar, hem sessiz kalan eski enfeksiyonun yeniden aktivasyon gösterebileceğini hem de primer enfeksiyon oluşabileceğini düşündürmektedir. Kötü beslenen, düşkün ve bağışıklığı baskılanmış hastalar, özellikle de CD4 sayıları düşük (<200/µl) olan AIDS hastaları enfeksiyon yönünden yüksek risk altındadırlar.

Pneumocystis jirovecii enfeksiyonunun ayırt edici özelliği, plazma hücrelerinin baskın olduğu mononükleer bir infiltratla seyreden interstisyel bir pnömonidir. Dispne, siyanoz, takipne, kuru öksürük ve ateş gibi semptom ve bulguların eşlik ettiği hastalığın başlangıcı sinsidir. Radyografik görünümde tipik olarak, hiler bölgeden yayılım gösteren buzlu cam görünümünde yaygın interstisyel infiltratlar görülür, ancak radyolojik inceleme bulguları normal olabileceği gibi nodüller veya kavitasyon da saptanabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı yüksektir ve ölüm solunum yetmezliğine bağlıdır.

Histolojik olarak, alveoler boşluklarda köpüklü bir eksüda ve plazma hücrelerinin çoğunlukta olduğu yoğun bir interstisyel infiltrat görülür. Bunun dışında yaygın alveolar hasar, kazeifikasyon göstermeyen granülomatöz inflamasyon ve infarkt benzeri koagülasyon nekrozu gibi görünümler de olabilir.

Pneumocystis jirovecii tanısı neredeyse tamamen bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, bronş fırçalama örneği, indüklenmiş balgam ve transbronşiyal biyopsi veya açık akciğer biyopsisi gibi klinik örneklerin mikroskobik incelemesine dayanır. Bronkoalveolar lavaj sıvısı incelemesinin %90 ile %100 arası bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir, bu nedenle genelde transbronşiyal biyopsi veya açık akciğer biyopsisine gerek kalmaz. İndüklenmiş balgamın mikroskobik incelemesi, çok yüksek organizma yüküne sahip AIDS hastalarında yararlı olabilir; ancak test %20 ile %25 oranında yalancı negatif sonuç verir. *Pneumocystis jirovecii*'yi saptamak için GMS, Giemsa, PAS, toluidin mavisi, kalkoflor ve immünfloresans gibi çeşitli histolojik ve sitolojik boyalar kullanılmaktadır. Giemsa boyası trofik şekilleri boyar, fakat kist duvarını boyamaz (Şekil 74-25'e bakınız); buna karşılık, GMS boyası kist duvarı için spesifiktir (Şekil 74-26'ya bakınız). İmmünfloresans teknikleri hem trofik şekilleri hem de kist duvarını boyar.

Hem profilaksi hem de tedavi açısından, trimetoprim-sulfametoksazol önemli bir yer işgal eder. AIDS hastalarında pentamidin, trimetoprim-dapson, klindamisin-primakin, atovakon ve trimetreksat gibi alternatif tedaviler kullanılmaktadır.

Olgu Çalışması ve Sorular

George 45 yaşında erkektir ve akut lösemi tedavisinin bir parçası olarak allojenik kök hücre transplantasyonu geçirmiştir. Nakil iyi geçmiş ve nakilden sonra George hastaneden taburcu edilmiştir. Nakil süresince, hastanede son birkaç yıldır sorun yaratan aspergilloz endişesi nedeniyle, doktorlar George'yi vorikonazol ile antifungal profilaksiye almışlardır. George taburcu edildikten sonra bir sorun yaşamamış ve antifungal profilaksiye devam edilmiştir. Ancak, nakil sonrası 140. gündeki bir klinik kontrolde, döküntüsünün olduğu ve karaciğer fonksiyon testleriyle ilgili sonuçların yüksek çıktığı saptanmıştır. Yaklaşık 1 hafta sonra, hastada kanlı ishal başlamış ve doktoru graft versus host hastalığı (GVHD) yönünden kaygılanmıştır. Bir rektal biyopsi uygulanarak GVHD doğrulanmış ve George'nin bağışıklığı baskılayıcı tedavi rejimi arttırılarak günlük vorikonazol dozu da yükseltilmiştir. Graft versus host hastalığının semptom ve bulguları devam etmiş ve en sonunda George tekrar hastaneye yatırılmıştır. Bu esnada hastada konfüzyon, ateş ve nefes darlığı bulunmuştur. Radyolojik incelemede, sağ akciğer alt bölümünde kama şeklinde infiltrat görülmüş ve sinüslerin görüntüleme çalışmalarında çift taraflı opasifikasyon saptanmıştır.

1. Bu tablonun ayırıcı tanısı nedir?
2. Vorikonazol profilaksisi uygulanan bağışıklığı baskılanmış bir kişide hangi patojen mantarları düşünürsünüz?
3. Tanıyı nasıl koyarsınız?
4. Ne tür bir tedavi uygularsınız?

Kaynakça

Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987.

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ: *Candida*. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Gudlagson O, et al: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 37:1172-1177, 2003.

Pannuti CS, et al: Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: A 9-year study. J Clin Oncol 9:1, 1991.

Pfaller MA, Wenzel RP: The epidemiology of fungal infections. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Pfaller MA, Diekema DJ: Twelve years of fluconazole in clinical practice: Global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. Clin Microbiol Infect 10(Suppl 1):11-23, 2004.

Pfaller MA, Diekema DJ: Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 42:4419, 2004.

Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 20:133, 2007.

Pfaller MA, et al: Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997-2005: An 8.5 year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 45:1735, 2007.

Pfaller MA, et al: Infections due to emerging non-*Candida*, non-Cryptococcus opportunistic yeast pathogens. Curr Fungal Infect Rep 1:53, 2007.

Viviani MA, Tortorano AM, Ajello L: *Cryptococcus*. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology, New York, Churchill Livingstone, 2003.

Wey SB, et al: Hospital-acquired candidemia: Attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 148:2642-2645, 1988.

Wisplinghoff H, et al: Nosocomial bloodstream infections in U.S. hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 39:309, 2004.

75

Sık Rastlanmayan veya Etiyolojisi Şüpheli Olan Mantar ve Mantar Benzeri Enfeksiyonlar

Çeviren: Beyza Ener

Buraya kadar; kolonizasyon sergileyebilen, fırsatçı veya gerçek patojen gibi davranabilen oldukça iyi tanımlanmış mantarların neden olduğu mikotik olayları tartıştık. Bu organizmaların çoğu, zaman içerisinde bir takım taksonomik değişikliklere uğramalarına rağmen, hepsi de Mantarlar Aleminin özelliklerini paylaşırlar (Bölüm 5'e bakınız). Bu yaklaşımla ilgili dikkati çeken bir istisna *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)'dir. Bu organizmanın daha önceleri bir protozoon olduğu düşünülmüştür, şimdi ise moleküler kanıtlara dayanılarak Archiascomycetes sınıfına ait bir mantar olarak sınıflandırılmaktadır (Bölüm 5 ve 74'e bakınız). *P. jirovecii*'nin yapay besiyerlerinde üreyememesi, özelliklerinin saptanarak uygun taksonomik kategoriye alınmasını karmaşık hale getirmiştir. Bu bölümde, klinik ve histopatolojik görünümüne göre eskiden beri mantar veya "mantar benzeri" olduğu düşünülen, ancak aynı *P. jirovecii* gibi, organizmaları yapay besiyerlerinde üreyemediğinden sınıflandırılması zor olan bazı enfeksiyonları tartışacağız. Bir örnek vermek gerekirse, son zamanlarda elde edilen moleküler kanıtlar, önceleri bir mantar olduğu düşünülen *Rhinosporidium seeberi*'nin gerçekte bir protista parazit olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, iki alg enfeksiyonunu ve bir oomycete olan *Pythium insidiosum*'a bağlı bir enfeksiyonu da tartışacağız. Oldukça değişik ve nadir olmakla birlikte, bu enfeksiyonların hepsinde tanı, dokunun histopatolojik incelemesinde karakteristik yapıların saptanmasıyla konur. Enfeksiyonların, etiyolojik ajanların ve dokudaki tipik morfolojinin bir listesi Tablo 75-1'de verilmiştir.

Adiyaspiromikoz

İnsanlarda adiyaspiromikoz, toprak saprofitleri olan *Emmonsia crescens* ve *E. parva*'nın eşeysiz konidyumlarının solunması ile oluşan bir pulmoner enfeksiyondur. Nadir görülür ve tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzelen bir seyir izler. Bu tablonun sinonimleri **haplomikoz** veya **adiyasporoz**'dur.

Morfoloji

E. crescens ve *E. parva* oda ısısında ve doğada küf şeklinde ürer. Hifleri septumludur ve dallanma gösterir. Küçük (2-4 µm) aleryökonidyumlar, vejetatif hiflerden dik açı ile dallanan konidyoforlar üstünde oluşurlar. Konidyumlar in vitro 40°C'nin üzerindeki inkübasyonda ya da akciğerlere girdiği zaman yuvarlak adiyakonidyumlara dönüşür. Daha sonra bu yapı oldukça irileşir, fakat replikasyon göstermez (örn., tomurcuklanma, endospor oluşumu).

Adiyakonidyumlar olgunlaştıkları zaman, çapı 200-400 µm veya daha fazla olan kalın duvarlı sferül halindedir (Şekil 75-1; Tablo 75-1'e bakınız). Sferül duvarları ışığı kırar özellikte ve 20-70 µm kalınlıktadır. Hematoksilen-eozin (H&E) ile boyandığında iki tabaka halinde olduğu görülür. İnce eozinofilik dış tabaka belirli aralıklarla delikler içerirken, geniş hiyalen iç tabaka ise esas olarak kitinden oluşmaktadır (Şekil 75-1'e bakınız). Konidyumların duvarları Gomori metenamin gümüş (GMS), periyodik asit-Schiff (PAS) ve Gridley mantar boyaları ile boyanırken musikarmin ile boyanmaz (Tablo 75-2). İnsan akciğer dokusunda, adiyakonidyumların içi genellikle boş olmakla birlikte, duvarların iç yüzü boyunca küçük eozinofilik granüller bulunabilir (Şekil 75-1'e bakınız).

Epidemiyoloji

Adiyaspiromikoz insanlarda nadir olsa da, tüm dünyada kemiricilerde yaygındır. Buna keza mantar, özellikle ılıman bölgelerde olmak üzere, doğada bulunabilir. İnsan hastalığı Fransa, Çekoslovakya, Rusya, Honduras, Guatemala, Venezüella ve Brezilya'dan bildirilmiş durumdadır. Kemiriciler hastalık için bir zoonotik rezervuar olarak davranabilirler. Enfeksiyonun olası ortaya çıkma yolu, kontamine toprak ile aerosolleşen mantar konidyumlarının solunmasıdır.

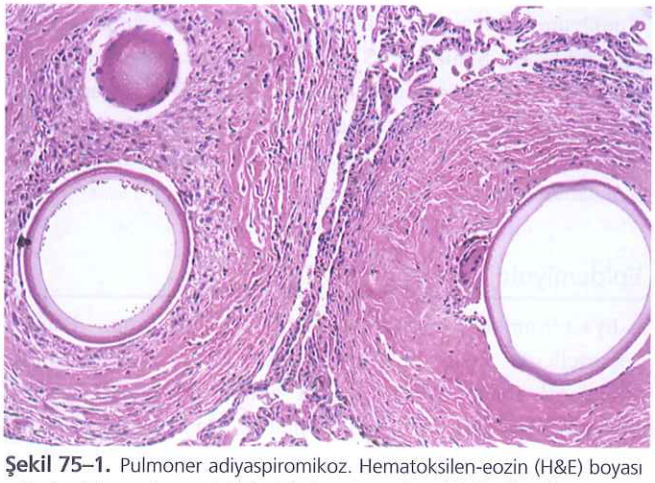
Tablo 75-1. Sık Rastlanmayan veya Etiyolojisi Şüpheli Olan Mantar ve Mantar Benzeri Enfeksiyonların Morfolojik Özellikleri

Hastalık	Etiyolojik ajan(lar)	Dokudaki Tipik Morfoloji	Konağın Normal Reaksiyonu
Adiyaspiromikoz	*Emmonsia* türleri	200-400 µm çapında kalın (20-70 µm) duvarlı iri adiyakonidyumlar; Şekil 75-1'e bakınız	Kazeifikasyonsuz ve fibrotik granülomatöz reaksiyon
Klorelloz	*Chlorella* türü (klorofilli yeşil alg)	Çok sayıda sitoplazmik granüller (kloroplastlar) içeren, 4-15 µm çapında, tek hücreli, endospor oluşturan yuvarlak organizmalar; lezyonlar yeşil pigmentlidir; Şekil 75-2'ye bakınız	Pyogranülomatöz reaksiyon
Lakazyoz (Lobomikoz)	*Lacazia loboi* (*Loboa loboi*)	Tüp benzeri yapılarla bağlanarak hücre zincirleri oluşturan, 5-12 µm çapında, yuvarlak tomurcuklanan mayalar; sekonder tomurcuklanma bulunabilir; Şekil 75-3'e bakınız	Granülomatöz reaksiyon
Prototekoz	*Prototheca wickerhamii*, *P. zopfii* (klorofilsiz yeşil algler)	Olgunlaştıklarında içinde 2-20 endospor bulunan, 2-25 µm çapında, yuvarlak, oval veya polihedral sferüller; Şekil 75-5'e bakınız	Değişken; reaksiyon yok veya granülomatöz
Pitiyoz insidiosi	*Pythium insidiosum* (gerçek bir mantar değil; Oomycetes sınıfına ait)	Hiyalen, ince duvarlı, seyrek septumlu, düzensiz dallanan, 5-7 µm genişliğinde olup konturları paralel olmayan hif ve kısa hif parçaları; damar invazyonu sergiler; Şekil 75-6'ya bakınız	Granülomatöz, nekrotizan ve süpüratif reaksiyon, arterit oluşması
Rinosporidiyoz	*Rhinosporidium seeberi* (Mesomycetozoa soyundan suda yaşayan protista paraziti)	İnce duvarlı (3-5 µm) büyük sporangiyumların (100-350 µm çapında) içinde bölgesel dağılım gösteren çok sayıda endospor (6-8 µm çapında) bulunur; Şekil 75-7 ve 75-8'e bakınız	Bir özellik sergilemeyen kronik inflamasyon veya granülomatöz reaksiyon

Veriler Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987; Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.

Klinik Sendromlar

Birçok mantar enfeksiyonunda olduğu gibi, dökümante edilen adiyaspiromikoz olgularının çoğu asemptomatiktir. Pulmoner nodüller radyografik olarak veya otopside ya da farklı bir nedenle yapılan cerrahi rezeksiyon sırasında tesadüfen bulunabilir.



Şekil 75–1. Pulmoner adiyaspiromikoz. Hematoksilen-eozin (H&E) boyası adiyakonidyum duvarındaki üç tabakayı tanımlamaktadır. Her bir adiyakonidyum fibrogranülomatöz bir yanıt uyandırmıştır (H&E, x40). *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn., Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

İnsan adiyaspiromikozunun; soliter granülom, lokalize granülomatöz hastalık ve yaygın granülomatöz hastalık olmak üzere üç şekli bilinmektedir. Pulmoner adiyaspiromikozun yaygın granülomatöz şeklinin geliştiği hastalarda, ateş ve öksürük ile birlikte, distal havayolları ve alveolar parankimin genişleyen granülomlar nedeniyle baskıya uğraması sonucu, ilerleyici tipte dispne gelişebilir. Akciğerlerde mantar çoğalmaz ve pulmoner sistem dışındaki bölgelere yayılım bildirilmemiştir. Hastalığın ciddiyetinin, solunumla alınan konidyumların sayısı ile orantılı olduğu görülmektedir.

Laboratuvar Tanı

Adiyaspiromikoz tanısı etkilenen akciğer dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi ve karakteristik adiyakonidyumların tanımlanması ile konur. Her bir adiyakonidyum, epiteloid ve dev hücreli granülomatöz bir yanıtla çevrilir ve bu yapıyı daha sonra fibröz dokudan yoğun bir kapsül sarar (Şekil 75-1'e bakınız). Bütün granülomlar aynı gelişim seviyesindedir ve bu durum, maruziyetin ardından akciğerde mantarın çoğalmadığı tek seferlik maruz kalışı yansıtmaktadır.

Adiyakonidyumlar tarafından temsil edilen sferüller, *Coccidioides immitis* ve *Rhinosporidium seeberi* gibi dokuda iri sferüller oluşturan diğer iki organizma tarafından oluşturulanlarla

Tablo 75-2. Dokuda Büyük Sferüller Şeklinde Görülen Mantar ve Mantar Benzeri Organizmaların Karşılaştırmalı Morfolojik Özellikleri

Özellik	Organizmalar		
	Coccidioides immitis	*Rhinosporidium seeberi*[a]	*Emmonsia* türleri[b]
Sferülün dış çapı (μm)	20-200	10-350	200-400
Sferül duvarının kalınlığı (μm)	1-2	3-5	20-70
Endosporların çapı (μm)	2-5	6-10[c]	Yok
Pigmentasyon	Yok	Yok	Yok
Hif veya artrokonidyum	Nadir	Yok	Yok
Konak reaksiyonu	Nekrotik granülomlar	Akut ve kronik inflamasyon gösteren mukoza polipleri	Fibrotik granülomlar
Kültürde üreme	+	–	±[d]
Özel boya reaksiyonları			
GMS	+	+	+
PAS	+	+	+
Müsikarmin	–	+	–

Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den uyarlanmıştır.

[a]Bir mantar değil. Mesomycetozoa soyundan suda yaşayan bir protista parazit olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

[b]Adiyakonidyumlar.

[c]Endosporlar karakteristik olarak bölgesel dağılım gösteren bir dizilimdedir. Olgun endosporlar belirgin eozinofilik globüller içerir.

[d]Agar besiyerinde bir küf olarak ürer. Organizma dokudan üretilemez.

karıştırılmamalıdır (Tablo 75-2'ye bakınız). *C. immitis*'in aksine, *Emmonsia* türlerinin adiyakonidyumları çok daha büyüktür, kalın bir hücre duvarı vardır ve endospor içermezler. *R. seeberi* sporangiyumları ise, sporongiosporların bölgesellik göstermesi ve olgun sporangiyosporlar içerisinde belirgin eozinofilik globüllerin görülmesiyle ayırt edilir (Tablo 75-2'ye bakınız). Tıbbi önemi olan mantarların hiçbirisi, *Emmonsia* türlerinin adiyakonidyumlarınınki kadar kalın duvarlara sahip değildir. Adiyakonidyumların mantarın çoğalan bir şeklini temsil etmemesi nedeniyle, enfekte dokunun kültürü yararlı değildir.

Tedavi

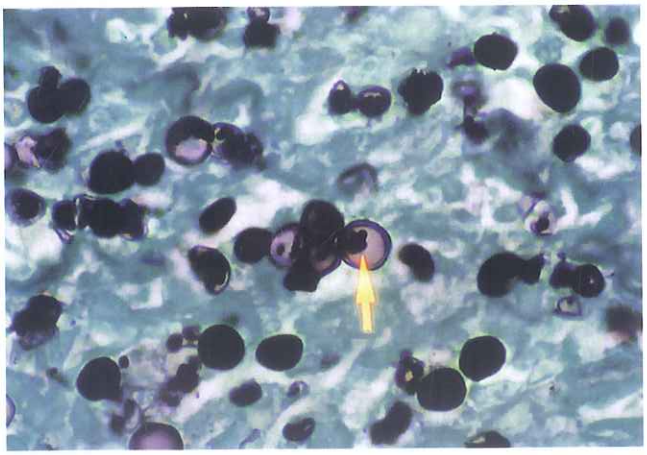
İnsan pulmoner adiyaspiromikozu kendi kendine iyileşen bir enfeksiyondur. Spesifik antifungal tedavi gerektirmez.

Klorelloz

Klorelloz bir insan ve hayvan enfeksiyonudur ve *Chlorella* cinsine ait tek hücreli bir yeşil alg tarafından oluşturulur. İnsan enfeksiyonu oluşturan bir diğer alg olan *Prototheca*'nın aksine, *Chlorella* kloroplastlar içerir ve bunlar klorelloz lezyonuna belirgin bir yeşil renk verir. Bu organizmanın oluşturduğu enfeksiyonların çoğu koyun ve sığırlarda ortaya çıkar. Şimdiye kadar tek bir insan enfeksiyonu bildirilmiştir.

Morfoloji

Chlorella türleri tek hücreli, oval, yuvarlak veya poligonal yapıda ve 4-5 μm çapındadır. Endosporülasyon ile çoğalır. Organizmalar sitoplazmik granüller şeklinde görünen çok sayıda yeşil kloroplastlar içerir. Kloroplastlar GMS, PAS ve Gridley mantar boyaları ile yoğun olarak boyanan nişasta granülleri içerir. Hücre duvarları çift konturlu görünebilir (Şekil 75-2; Tablo 75-1'e bakınız). *Chlorella* türleri iç kısımda septumlaşma ve sitoplazmik ayrılma ile eşeysiz olarak çoğalırlar. Bu çoğalma ile sporangiyum



Şekil 75–2. Hücre içi kloroplastların ve çift konturlu hücre duvarının görüldüğü *Chlorella* türü (GMS, x400). *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn., Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

içinde 20 kadar yavru hücre (sporangiyosporlar) oluşur. Olgunlaştıktan sonra sporangiyumun dış duvarı yırtılır, sporangiosporlar etrafa salınır ve her birisi kendi sporangiyosporlarını üretmeye devam eder.

Epidemiyoloji

Tek insan olgusu Nebraska'da görülmüş ve cerrahi bir yaranın nehir suyu ile teması sonucu ortaya çıkmıştır. Evcil (koyun ve sığır) ve vahşi (kunduz) hayvanlardaki enfeksiyonlar, lenf bezi ve derin organ tutulumundan deri ve derialtı lezyonlara kadar değişen şekillerde ortaya çıkar. Muhtemelen bu enfeksiyonlar, organizmayı içeren sulara maruz kalma ile ilişkilidir.

Klinik Sendromlar

Yukarıda belirtildiği gibi, insan klorelloz olgusu iyileşmekte olan bir cerrahi yaranın nehir suyuyla kontamine olması sonucu ortaya çıkmıştır. Bulaşma sonrasında yaradan yeşilimsi sarı bir eksuda akmaya başlamıştır. Enfeksiyon, 10 aydan fazla süren bir zaman dilimi içerisinde, defalarca yapılan cerrahi debritmanlar sonunda iyileşmiştir. Hayvanlarda ise karaciğer, lenf bezleri ve derialtı dokudaki taze lezyonlar makroskobik incelemede yeşil görünürler. Hazırlanan yayma preparatlarda ışığı kıran yeşil granüller (kloroplast) içeren organizmalar görülür.

Laboratuvar Tanı

Chlorella türleri ile gelişen enfeksiyonlarda tanı, enfekte dokunun kültürü ve histopatolojik incelemesi ile konur. Organizma katı besiyerlerinin çoğunda parlak yeşil koloniler oluşturarak ürer. Yaradaki eksüdadan hazırlanan taze preparatlarda veya enfekte dokuya dokundurularak hazırlanan preparatlarda, oval ve endospor oluşturan hücreler ile bu hücrelerdeki kloroplastları temsil eden karakteristik yeşil sitoplazmik granüller görülür. Dokuda ise, hücreler GMS ve PAS ile iyi boyanırken H&E ile boyanmazlar. Hücre içi kloroplastların varlığı ile, histopatolojik olarak *Prototheca*'dan ayrımları yapılabilir.

Tedavi

Şimdiye kadar insanlardaki tek klorelloz olgusunun tedavisinde, tekrarlanan debritman ve Dakin solüsyonu ile yıkama ile birlikte drenaj ve granülasyonun sağlanması için gazlı bezle pansuman yapılmıştır. Alternatif olarak, prototekoz tedavisinde tetrasiklin ile kombine edilen amfoterasin B tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır ve klorellozda da yararlı olabilir.

Lakazyoz (Lobomikoz) Klinik Olgu 75-1

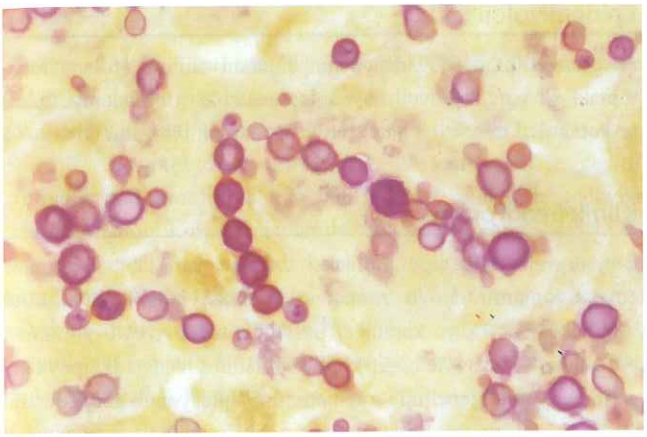
Lakazyoz, derinin *Lacazia loboi* (eskiden *Loboa loboi*) tarafından oluşturulan kronik bir mantar enfeksiyonudur. *L. loboi* günümüzde Onigenales takımında ve Ajellomycetaceae ailesi içinde bir askomiçet mantar olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalık esas olarak Güney ve Orta Amerika'daki tropik bölgelerde görülür. Doğal enfeksiyon sadece insan ve yunuslarda ortaya çıkar, ancak enfekte dokunun hamster ve armadillolara enjekte edilmesiyle de hastalık deneysel olarak oluşturulmuştur. Organizma in vitro olarak kültürde hiç üretilmemiştir.

Klinik Olgu 75–1. Lakazyoz

Elsayed ve ark. (Emerg Infect Dis 10: 715-718, 2004) Kanadalı bir jeologda bir lakazyoz olgusu tanımlamışlardır. Hasta sağ kolunun üst arka tarafında yavaşça büyüyen, 1,5 cm çapında, ağrısız, pas kırmızısı renginde, etrafı keloid skar dokusu ile çevrili plak benzeri bir lezyon nedeniyle dermatoloğuna başvurmuştur. Bu lezyon, iki yıl önce benzer bir lezyona eksizyon girişiminden sonra skar oluşan yerde ortaya çıkmıştır. İlk lezyon hastanın 1996 yılında Güneydoğu Asya'yı ziyaret ettiği dönemde fark edilmiş, ancak bir yıl sonra Kanada'ya dönene kadar kendisi herhangi bir tıbbi girişimde bulunmamıştır. O dönemde, hastanın endemik bir bölgeye seyahat öyküsünün bulunması ve histolojik kesitlerde oval maya benzeri organizmaların görülmesi nedeniyle koksidiyoidomikoz tanısı konulmuştur. Ancak, *Coccidioides immitis* lezyon kültüründe hiç üretilmemiş ve bu enfeksiyon için uygulanan serolojik testler negatif bulunmuştur. Skar bölgesinde yeniden bir lezyon ortaya çıkana ve giderek büyüdüğü ana kadar hastada sorun olmamıştır. Yoğun bir seyahat öyküsü bulunan hasta Meksika, Kosta-Rika, Güney Amerika, Endonezya ve Filipinlerde uzun süre kalmıştır. Seyahatleri süresince genellikle kırsal kesimdeki kamplarda kalmış ve tatlı su, toprak ve yeraltı mağaraları ile yoğun temasları olmuştur. Anamnezinde amipli dizanteri, dang hastalığı ve intestinal helmintiyaz olayları bulunan hasta, bunların dışında başka bir özellik tanımlamamıştır. Yeni lezyondan biyopsi örnekleri alınmış, patolojik ve mikrobiyolojik inceleme için gönderilmiştir. Hematoksilen-eozin ile boyanan kesitlerde çok hücreli dev hücrelerin eşlik ettiği yaygın, yüzeyel ve derin granülomatöz dermatit saptanmıştır. Hücre içi ve hücre dışında, kalın duvarları ışığı kıran boyanmamış mantar hücreleri görülmüştür. Mantar hücreleri periyodik asit-Schiff ve GMS ile belirgin biçimde boyanmıştır. Hücrelerin yuvarlak veya limon şeklinde, 10 mikron çapında ve benzer boyutlarda olduğu görülmüştür. Hücreler tek tek yerleşim gösterdikleri gibi, dar tüp benzeri köprülerle birbirine bağlanmış tomurcuklanan kısa zincirler şeklinde de dizilmişlerdir. Etken kültürde üretilememiştir. Mantar morfolojisi *Lacazia (Loboa) loboi* ile uyumlu bulunmuştur. Lezyon cerrahi olarak tamamen çıkartılmış ve herhangi bir nüks olmamıştır. Tekli veya çoklu keloide benzer lezyonları olan hastalarda, özellikle Latin Amerika'nın uzak köşelerine seyahat etmişlerse, bu hastalıktan kuşkulanılmalıdır.

Morfoloji

L. loboi yuvarlak ya da oval yapıda olup maya görünümündedir. Mantarlar 6-12 µm çapındadır ve ışığı çift kıran kalın bir hücre duvarı vardır. *L. loboi* birbiri ardına tomurcuklanarak çoğalır ve hücrelerin birbirlerine dar ve tüpe benzer köprülerle bağlandığı zincirler oluşturur (Şekil 75-3). Hücrelerden bazılarının bir ya da iki sekonder tomurcuğu olabilir ve *Paracoccidioides brasiliensis*'in oluşturduğu "gemici dümeni" görüntüsü ile karıştırılabilir. *L. loboi* genellikle hücre içi yerleşim gösterir, ancak hücre dışı şekilleri de görülebilir.



Şekil 75–3. *Lacazia loboi.* Mantarlar her bir hücrenin tüp benzeri köprülerle birbirine bağlanmasıyla tek bir zincir oluşturur (Gridley, x400). *(Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den alınmıştır.)*

Şekil 75–4. Lakazyozda görülen birden fazla sayıdaki keloid benzeri lezyonlar. *(Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den alınmıştır.)*

Epidemiyoloji

İnsan hastalığı Orta ve Güney Amerika'nın tropikal bölgelerinde endemiktir. Brezilya'nın orta ve batı kısımları, Bolivya, Kolombiya, Kosta Rika, Ekvator, Guyana, Fransız Guyanası, Meksika, Panama, Peru, Surinam ve Venezüella'dan olgular bildirilmiştir. Hollanda'dan sporadik olgular bildirilmiş ve yakın zamanda ABD'den bildirilen bir olguda, hastanın Venezüella'ya seyahat öyküsünün bulunduğu kaydedilmiştir.

L. loboi'nin toprak ve bitki saprofiti olduğuna inanılmaktadır ve lakazyoz esas olarak, Amazon yağmur ormanları gibi yoğun bitki örtüsünün olduğu tropikal bölgelerde görülmektedir. Enfeksiyonun bulaş yolunun kütanöz travma olduğuna inanılmaktadır. Bir bitki rezervuarı saptanmamıştır.

Lakazyozun deniz ve tatlı su yunuslarında ortaya çıkıyor olması, organizma için su kaynaklı bir doğal yaşam ortamını mümkün kılmaktadır. Yunuslar arasındaki enfeksiyon, Florida, Teksas kıyıları, İspanya-Fransa kıyıları, Güney Brezilya kıyıları ve Surinam Nehri ağzında görülmüştür. Yunustan insana bulaşma ile ilgili tek olgu bildirilmiştir, ancak insandan insana bulaşma ile ilgili bir kanıt yoktur.

Lakazyoz esas olarak erkeklerde görülür, ancak çiftçilik ve orman temizleme işlerinde çalışan kadınlarda da ortaya çıkar. Çiftçiler, madenciler, avcılar ve kauçuk işçilerinde hastalığın görülme insidansı yüksektir. Lobomikoz bütün yaş gruplarını etkilemekle birlikte, hastalığın görülmesi 20-40 yaş aralığında zirve yapar ve ırk ayrımı görülmez.

Klinik Sendromlar

Lakazyoz, değişik boyut ve şekillerde olup yavaşça ortaya çıkan deri nodülleriyle karakterizedir (Şekil 75-4). Deri lezyonları polimorfiktir. Makül, papül, keloid benzeri nodül ve plaklar olabileceği gibi verrüköz ve ülserli lezyonlar da gözlenebilir. Sayılan bu lezyonların hepsi tek bir hastada bulunabilir (Şekil 75-4). Keloid benzeri nodüler lezyon en sık görülenidir. Hastalık aylar ya da yıllar süren uzun bir sessizlik dönemiyle karakterizedir. Lezyonların sayısı ve büyüklüğündeki artış da yavaş seyirli bir süreçtir ve 40-50 yıldan fazla bir süre geçebilir. Lezyonlar derinin travmaya uğramış bölgelerinde ortaya çıkma eğilimindedir. Bu bölgeler yüz, kulaklar, kollar, bacaklar ve ayaklar olabilir. Hastalık müköz membranlar ve iç organları tutmaz. Lokal kütanöz yayılım otoinokülasyon yolu ile olabilir. Bazen etkilenen alanda kaşıntı ve hipoestezi ya da anestezi olabilirse de, hastalar asemptomatiktir. Hastalığın sistemik belirtileri yoktur.

Laboratuvar Tanı

Lezyona ait eksüda veya doku kesitlerinde, karakteristik maya hücrelerinin varlığı gösterilerek tanı konur. Biyopsi ile dağınık bir granülomatöz infiltrasyon ortaya konur. Bu infiltrasyona dermis ve deri altı dokusundaki çok sayıda mantar şekilleri eşlik eder. Granülom esas olarak dev hücreleri, makrofajları ve epiteloid hücreleri içerir. Hem dev hücreler hem de makrofajlar fagosite edilmiş mantarlar içerirler.

L. loboi hem GMS hem de PAS boyaları ile yoğun olarak boyanır. H&E boyama ile kalın ve çift konturlu hiyalen hücre duvarı ile bir ya da daha fazla sayıdaki hematoksilenofilik çekirdekler ortaya konur.

Lakazyoz lezyonları kabaca keloidlere benzemekle birlikte, mikroskobik olarak, keloidlerde lakazyozda olmayan belirgin fibrozis vardır. Benzer şekilde, keloidlerde granülomlar ve mantar elemanları bulunmaz. *L. loboi*'nin tomurcuklanma morfolojisi ve şekli tipiktir ve *P. brasiliensis* (birden fazla tomurcuk, boyutları değişken), *Blastomycetes dermatitidis* ve *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (hücrelerin oluşturduğu zincirler yoktur) veya *Sporothrix schenckii* ve *H. capsulatum* var. *capsulatum*'un (her ikisi de küçük, 2-8 µm'ye karşılık 5-12 µm) oluşturdukları ile karıştırılmamalıdır. Son bahsedilen mantarlar aynı zamanda kültürde ürerken, *L. loboi* in vitro olarak kültürde hiç üretilmemiştir.

Tedavi

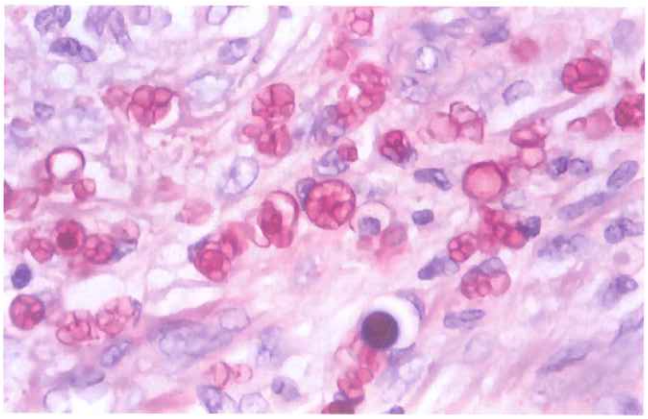
Lokalize lezyonların cerrahi olarak çıkarılması en uygun tedavidir. Daha geniş yayılım gösteren hastalık cerrahi olarak tedavi edildiği zaman genellikle nüks eder ve antifungal tedaviye yanıt vermez. Bu durumlarda klofazimin kullanılmıştır, fakat günümüzde lakazyozun tıbbi tedavisi tatminkâr değildir.

Prototekoz

Prototekoz insan ve hayvanların bir enfeksiyonudur ve *Prototheca* cinsine ait klorofilsiz algler tarafından oluşturulur. Bu organizmalar, *Chlorella* cinsi yeşil alglerin de dahil olduğu aynı aileye aittirler. *P. wickerhamii* ve *P. zopfii* olarak adlandırılan iki türünün enfeksiyon oluşturduğu bilinmektedir. İnsan prototekozunun üç şekli tanımlanmıştır: (1) kütanöz, (2) olekrenon bursiti ve (3) yayılım gösteren şekil.

Morfoloji

Prototheca'lar tek hücreli, oval veya yuvarlak organizmalardır. Hiyalen sporangiyumlar içinde iç taraflarında septumlaşma göstererek ve düzensiz ayrışarak eşeysiz çoğalırlar. Her bir sporangiyum, "morula [hücreler yığını]" konfigürasyonunda dizilim gösteren 2-20 sporangiyospor içerir (Şekil 75-5). Sporangiyosporlar sporangiyumun parçalanması ile etrafa salınırlar ve ardından endosporülasyon yapan olgun şekiller gelişir. Hücrelerin çapı 3-30 µm'dir ve kloroplastlarının olmamasıyla *Chlorella* hücrelerinden ayrılır. *Prototheca*'ların hücre duvarlarında glikozamin yoktur ve bu özelliği ile mantarlardan farklıdırlar. İnsanda hastalık oluşturan iki *Prototheca* türü boyutları nedeniyle birbirlerinden farklılık gösterirler: *P. wickerhamii*'nin çapı 3-15 µm iken, *P. zopfii*'nin çapı 7-30 µm'dir. Her iki tür de PAS, GMS ve Gridley mantar boyası ile kolayca boyanır (Şekil 75-5'e bakınız) ve gram-pozitif organizmalardır.



Şekil 75–5. *Prototheca wickerhamii.* PAS boyasıyla kolayca gösterilen tekli ve endosporülasyon gösteren alg hücreleri. Klasik bir "morula" şekli bulunmaktadır (x1000).

Epidemiyoloji

Prototheca türleri doğada yaygın bulunan saprofitlerdir. Çimen, toprak, su ve vahşi/evcil hayvanlardan izole edilmişlerdir. İnsan prototekozu Antarktika hariç bütün kıtalardan bildirilmiştir.

Klinik Sendromlar

Bütün prototekoz olgularının en azından yarısı basit kütanöz enfeksiyonlardır. Çoğu zaman bu enfeksiyonlar AIDS, kötü beslenme, böbrek ve karaciğer hastalığı, kanser veya otoimmün bozukluklar nedeniyle bağışıklığı baskılanmış hastalarda meydana gelir. Lezyonlar genellikle travmatik implantasyonun gerçekleştiği alanlarda oluşur ve ağrısız tarzda nodül, papül veya egzamaya benzer döküntü şeklindedir.

Olekranon bursitinin geliştiği bireylerin bağışıklığı genelde bozuk değildir. Fakat bireylerin çoğu, bir şekilde etkilenen dirsekte meydana gelen delici ya da delici olmayan travmadan bahsetmektedirler. Olekranon bursitinin belirti ve bulguları travmadan birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve bursada orta derecede sertlik, hassasiyet, eritem ve değişik miktarlarda serösangöz sıvı birikimi olur.

Yayılım gösteren prototekoz nadirdir, fakat bilinen bir bağışıklık yetersizliği durumu olmayan bireylerde bildirilmiştir. Viseral prototekozlu bir hastanın kliniği, abdominal ağrı ve anormal karaciğer fonksiyon testleri ile kendini göstermiştir. Bu hastadaki karaciğer fonksiyon testlerinin anormal oluşu başlangıçta kolanjite bağlanmıştır. Metastaz yapan kansere benzeyen ve çok sayıda peritoneal nodülleri olan hastanın gerçekte prototekoz kliniği sergilediği görülmüştür. Diğer bir hastada prototekoz lezyonları alın ve burunda ortaya çıkmıştır.

Laboratuvar Tanı

Prototheca türleri çok çeşitli katı besiyerinde 30°-37° C'de ürerler. Kolonileri beyaz ve krem görünümünde olup maya kolonilerine benzer. Kültür materyalinden hazırlanan direk preparat laktofenol pamuk mavisi ile boyanırsa karakteristik sporangiyumlar ve sporangiyosporlar görülür. Organizmalar metabolik olarak oldukça aktiftir ve karbohidrat asimilasyon profilini saptayan mevcut bazı ticari maya identifikasyon kitleri ile tür düzeyinde tanımlanabilirler.

Enfekte dokunun histopatolojik incelemesinde, *Prototheca* türleri kama şeklinde sporangiyosporlar şeklinde görünür ve sporangiyum içinde radyal ya da "morula" tarzında dizilim gösterirler (Şekil 75-5'e bakınız). Organizmalar en iyi, dokudaki mantarları göstermek için kullanılan GMS, PAS ve Gridley gibi boyalarla görünür hale gelirler. Yukarda belirtilen boyut farklılığına ilave olarak, iki *Prototheca* türünden biri olan *P. wickerhamii* çok simetrik morula şekilleri oluşturma eğilimindeyken, *P. zopfii* ise bu şekilleri nadir oluşturması ve iç bölünmeleri gelişi güzel biçimde daha çok sergilemesiyle farklılık gösterir. Prototekozdaki inflamatuar yanıt ağırlıklı olarak granülomatözdür.

Tedavi

Olekranon bursitinin tedavisi genellikle bursektomiyi içerir. Tekrarlanan drenajlar başarılı değildir; ancak, drenaj ile birlikte lokal amfoterisin B verilmesi bir olguda tedavi edici bulunmuştur. Kütanöz prototekozun topikal ve sistemik etkili çeşitli antibakteriyel, antifungal, ve antiprotozoal ilaçlarla tedavisi başarılı değildir. Lokal eksizyon ile birlikte topikal amfoterisin B, sistemik tetrasiklin ve sistemik ketakonazol uygulanmasının yararı kanıtlanmıştır. Ketakonazolun neden olduğu hepatoksisiteye rağmen tedavi yararlı bulunmuştur. Yayılım gösteren prototekoz sistemik antifungaller ile tedavi edilmekte; hem amfoterisin B hem de ketokonazol kullanılmaktadır.

Pitiyoz Insidiosi (Klinik Olgu 75-2)

Pitiyoz insidiosi insan ve hayvanların "mantar-benzeri" bir enfeksiyonudur ve bir *Oomycete* olan *Pythium insidiosum* tarafından oluşturulur. "Suda yaşayan" bir mantar olarak tanımlansa da, bu organizma gerçek bir mantar değildir. *Pythium insidiosum*, Stramenopila Aleminin Oomycota bölümünde yer alan Oomycetes sınıfındaki Pythiaceae ailesine aittir. Pitiyoz insanlarda kütanöz ve subkütanöz vasküler olaylara neden olur. Hızla gelişen granülomatöz lezyonlar ilerleyici tipte arter yetersizliği, doku infaktı, anevrizmalar ve bazen de ölüme yol açar. Hayvanlarda (kedi, köpek, at, sığır) ise enfeksiyon kemik dokuda, deri altında ya da pulmoner alanda görülür. Köpek ve atlarda intestinal enfeksiyon da görülebilir.

Morfoloji

P. insidiosum katı besiyerinde beyaz koloniler oluşturur. Kolonilerdeki vejetatif hifler besiyerine gömüktür ve kısa havasal hifler de yapar. Bu organizma bir bitki patojeni olduğundan, in vitro olarak zoosporangiyumlar ve zoosporlar oluşturabilmesi için uygun yapraklar içeren su kültürlerine gereksinim duyar. Doğada, çeşitli yeşil bitkilerin ve su zambaklarının yapraklarına tutunan ve onları delen iki ucu kamçılı zoosporlar oluştururlar. Zoosporlar su zambakları ve yeşil yapraklara olduğu kadar, insan saç ve derisine de güçlü bir yönelim gösterir. Eğer zoosporlar zedelenmiş doku ile temas ederlerse kist haline dönerler, hif meydana getiren germ tüpler oluştururlar ve invaziv hastalığa neden olurlar.

P. insidiosum dokuda hiyalen, seyrek septumlu, ince duvarlı seyrek dallanma gösteren hif veya hif parçaları şeklinde bulunur. Hif elemanları 5-7 µm eninde olup, duvarları birbirine paralel değildir. Bu özelliği kabaca *Zygomycetes*'lerinkine benzer (Şekil 75-6). *Zygomycetes* gibi *P. insidiosum* da anjioinvaziv özellik sergiler. GMS ve diğer özel mantar boyalarıyla zayıf boyanır.

Epidemiyoloji

P. insidosum tropikal ve subtropikal bölgelerdeki sulu ve ıslak ortamlarda ürer. Pitiyoz olguları Avustralya, Kosta Rika, Hindistan, Japonya, Yeni Gine, Tayland ve ABD'den bildirilmiştir.

Klinik Olgu 75–2. Pitiyoz

Bosco ve ark. (Emerg Infect Dis 11:715-718, 2005) 49 yaşındaki Brezilyalı bir erkek hastada bir pitiyoz olgusu tanımlamışlardır. Başlangıçta kütanöz zigomikoz tanısı konulan hasta, bacağındaki bir deri lezyonunun tedavisi için hastaneye başvurmuştur. Hasta üç ay önce sol bacağındaki küçük bir püstülün, durgun bir gölde balık avlamasından bir hafta sonra oluştuğunu ifade etmiştir. Püstüle başlangıçta bakteriyal selülit tanısı konulmuş; intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanmış, ancak bir düzelme gözlenmemiştir. Lezyondan yapılan biyopside, birkaç septumsuz hifle (GMS boyama ile gösterilmiş) birliktelik gösteren süpüratif bir granülomatöz inflamasyon görülmüş ve bu bulgu zigomikoz tanısına götürmüştür. Tedavi Amfoterisin B'ye çevrilmiştir. Hastaya 575 mg (kümülatif doz) amfoterisin B verildikten ve iki cerrahi debritman uygulandıktan sonra sadece hafif bir düzelme gözlenmiştir. Bunun üzerine hasta başka bir hastaneye nakledilmiştir. Hastaneye kabul sırasında yapılan fizik muayenede, tibia üzerinde infiltrasyon gösteren ve üst kenarında nodüler yapı sergileyen 15 cm çapında bir ülser saptanmıştır. Amfoterisin B tedavisinin yan etkilerine bağlı olarak serum testlerinde azotemi, hipokalemi ve anemi saptanmıştır. Beyaz kan hücre sayımı 4200/mm^3 ve eozinofil %9 olarak bulunmuştur. Kan glikoz seviyesi normal, HIV serolojisi negatif olarak saptanmıştır. İkinci bir biyopsinin sonuçları da zigomikozu düşündürmüştür. Hastaya itrakonazol ve potasyum iyodür tedavisi uygulanmış, ancak anlamlı düzeyde iyileşme sağlanmamıştır. Organizmayı laboratuvarda izole etme çabaları başarısız olmuştur. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte, geniş bir cerrahi debritman düşünülmüştür. Amfoterisin B tedavisine başlanmış ve facia lata da dahil olmak üzere lezyona derin debritman yapılmıştır. Bir deri grefti yerleştirilmiş ve kabul edilebilir bir düzelme sağlamıştır. Kültür ve moleküler çalışmalar için doku laboratuvara gönderilmiş, moleküler testte rDNA'nın mantara ait internal transcribed spacer (ITS) bölgelerine uygun jenerik primerler kullanılmıştır. Kültürde renksiz koloniler üremiş ve buradan yapılan mikroskobik incelemede geniş, dallanma gösteren, seyrek septumları olan ve üzerinde çoğalmaya yönelik özel yapılar oluşturmayan hifler gözlenmiş ve daha sonra da organizma *P. insidiosum* olarak identifiye edilmiştir. PCR sonrasında yapılan ITS amplikonlarının sekanslama çalışması, *Pythium insidiosum* ile %100 uyumlu sonuçlar vermiştir. Bu olgu insan pitiyozunda karşılaşılan klinik ve tanısal sorunları göstermektedir.

Şekil 75–6. Bir arter duvarını işgal eden *Pythium insidiosum*. Nadir olarak septumlaşma gösteren, zayıf boyanan hifler ve hif parçaları Zygomycetes'lerinkine benzemektedir (GMS, x160). *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn., Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

Klinik Sendromlar

P. insidiosum'a bağlı insan hastalığı en fazla talasemililerde görülmekte ve alt ekstremitelerde pitiyoz insidiosi gelişmektedir. Hastalık alt ekstremitelerde ilerleyici tipte iskemi, nekroz, mantar invazyonuna bağlı olarak büyük arterlerde tromboz, gangren, anevrizma oluşumu ve en sonunda ölümcül kanamayla kendini belli eder. Orbital pitiyoza yanlışlıkla zigomikotik mantar enfeksiyonu tanısı konulmaktadır. Keratit ve travma sonrası gelişen lokalize kütanöz enfeksiyonlar hastalığın daha hafif şekilleridir.

Atlarda pitiyoz, bacaklar ve karnın alt kısmında lokal inflamasyon ve nekrotik yaralar şeklinde ortaya çıkar. Septik artrit, osteit ve tenosinovit de sıktır.

Laboratuvar Tanı

Sabouraud glikoz agar gibi mikolojik besiyerine ekilen taze klinik örnekten organizma izole edilebilir. İki flagellalı zoosporların gösterilmesi, içinde yeşil bitki veya zambak bulunan su kültürlerinin 37° C'de 1 saat inkübe edilmesiyle sağlanabilir.

Enfekte dokunun histopatolojik incelemesinde tromboz ve nekrotizan arterit görülür. Seyrek septumları olan ve düzensiz dallanan hiflerin damar invazyonu yaptığı görülür (Şekil 75-6'ya bakınız). Akut perivasküler inflamatuar reaksiyon, en sonunda, seyrek hif ve hif parçaları içeren granülomlarla yer değiştirir. *P. insidiosum*'un hif elemanları, eozinofilik Splendore-Hoeppli fenomeni ile kuşatılabilir. İnsanlardaki pitiyoz insidiosinin kütanöz ve subkütanöz zigomikozdan, sporotrikozdan, miçetomdan ve neoplazmalardan ayrımı yapılmalıdır.

Tedavi

Kütanöz enfeksiyonların tedavisinde potasyum iyodür kullanılmasına rağmen, pitiyoz insidiosinin tıbbi tedavisi genelde etkili değildir. Cerrahi debritman ve enfekte dokunun çıkarılması kısmen başarılıdır. Flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, mikonazol gibi azol grubu antifungallerin, bu organizmaya karşı in vitro etkinlik sergilediğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Bir orbital pitiyoz olgusunun itrakonazol + terbinafin kombinasyonuna iyi yanıt vermesine rağmen, bu kombinasyon diğer pitiyoz olgularında yararlı olmamıştır. İmmünoterapi at pitiyozu tedavisinde yararlı olmuştur ve insan hastalığında %55'lik bir iyileştirme oranına sahiptir.

Rinosporidiyoz (Klinik Olgu 75-3)

Rinosporidiyoz insan ve hayvanların granülomatöz bir hastalığıdır. Hastalık, enfekte bireylerin esas olarak oküler konjonktiva ve nazofarenksini etkileyen poliplerin ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Hastalık *Rhinosporidium seeberi* tarafından oluşturulur ve bu organizmanın kafa karıştıran bir taksonomik hikayesi vardır. Bu organizmanın bir protozoon, bir mantar olduğu düşünülmüş ve en son olarak da suda yaşayan protista parazitlerinin yeni bir soyu olan Mesomycetozoa'ya yerleştirilmiştir. *R. seeberi* sentetik ortamlarda üreyemediğinden, bu yeni sınıflandırma, organizmanın ribozomal DNA'sının (rDNA) 18S'lik küçük alt ünitesinin sekans analizine göre yapılmıştır. Bu analiz *R. seeberi*'yi Mesomycetozoa (önceki adıyla DRIP: *Dermocystidium*, Rosette ajanı, *Ichthyophonus* ve *Psorospermium*) arasına yerleştirmiştir. Mesomycetozoa, evrim ağacındaki hayvan-mantar ayrımı yakınında bir dal oluşturan, bir balık parazitleri soyudur.

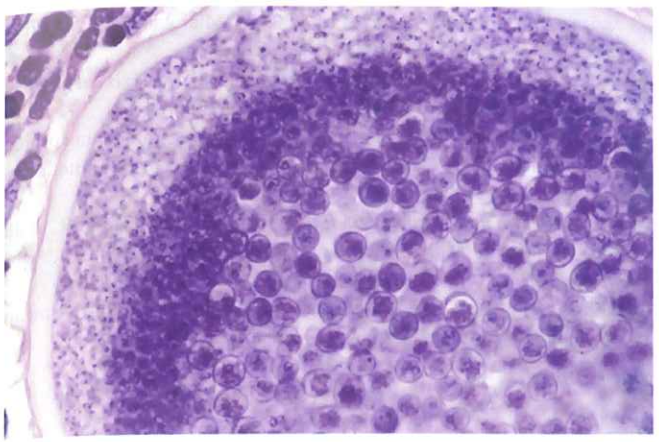
Klinik Olgu 75–3. Rinosporidiyoz

Gaines ve Clay (South Med J 89:65-67, 1996), ABD dışına seyahat etmemiş erkek çocuklarda üç rinosporidiyoz olgusu tanımlamışlardır. Hatta bu kişilerin, Georgia eyaletinin dışına bile seyahat öykülerinin bulunmadığı belirtilmiştir. Hastaların tümü eyaletin kuzey doğusundaki kırsal alanlarda yaşamışlardır. Birinde polipoid bir konjonktiva lezyonu, diğer ikisinde ise nazal polipler olduğu görülmüştür. Olguların her birinde lezyonlar çıkarılmış ve histopatolojik incelemede *Rhinosporidium seeberi* için tipik olan morfolojik yapılar gözlenmiştir. Başka bir tedavi uygulanmamış ve kontrollerde nüks bulgusuna rastlanmamıştır. Bu olguların çok nadir görülmesine rağmen, histopatolojik kesitlerde *R. seeberi*'nin gelişim dönemlerine ait şekillerinin tipik görünümü tanı koydurucudur.

Morfoloji

R. seeberi yapay besiyerlerinde üremez ve morfolojik tanımlamalar tamamen organizmanın enfekte dokudaki görünümüne dayanır. Dokuda *R. seeberi*'nin iki gelişim şekli görülür: büyük yuvarlak şekil (veya sporangiyum) ve daha küçük olan trofosit. Sporangiyum organizmanın olgun şekli olarak kabul edilir ve çapı 100-350 µm olarak ölçülür. Sporangiyumun duvarı 3-5 µm kalınlıktadır ve içte hiyalen, dışta ise ince bir eozinofilik katmandan oluşmuştur. Sporangiyumda çok sayıda sporangiyosporlar (endosporlar) bulunur. Sporangiyosporlar karakteristik olarak bölgesel bir formasyonda dizilirler. Küçük, basık, tek çekirdekli olgunlaşmamış sporangiyosporlar (1-2 µm), sporangiyumun bir duvarının periferinde hilal biçiminde bir yığın oluştururlarken, olgunlaşmakta olan daha büyük sporangiyosporlar ve olgunlaşanlar merkeze doğru sıralanmış biçimdedirler (Şekil 75-7). Olgun sporongiyosporların çapı 5-10 µm arasında değişir ve ışığı kıran çok sayıda sitoplazmik globüller içerir. Olgun olmayan, olgunlaşma gösteren ve olgun sporangiyosporların bu şekildeki bölgesel dizilimi bu patojen için tanı koydurucudur ve onu, dokuda yuvarlak endospor oluşturan diğer organizmalardan ayırır.

Trofositlerin direkt olarak, sporangiyumdan salınan sporangiosporlardan geliştiği kabul edilir. Trofositlerin büyüklüğü 10-100 µm arasında değişir ve ışığı kıran eozinofilik duvarları (2-



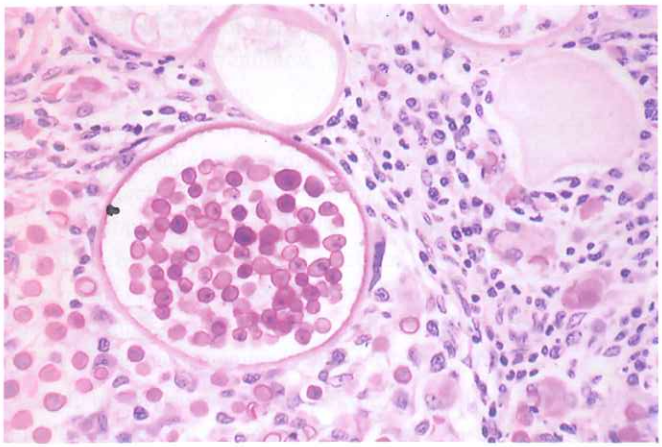
Şekil 75–7. *Rhinosporidium seeberi*'nin olgun sporangiyumunda; olgunlaşmayan, olgunlaşmakta olan ve tamamen olgunlaşan sporangiyosporların bölgesel dizilimi görülmektedir (H&E, x480). *(Chandler FW, Watts JC: Patholojic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987'den alınmıştır.)*

3 µm), granüler sitoplazması, yuvarlak ve soluk bir çekirdeği ve belirgin bir çekirdekçiği vardır. En sonunda, trofositler gittikçe büyür ve bir endosporülasyon işlemi ile olgun sporangiyumlara dönüşürler.

Hem sporangiyumların hem de sporangiyosporların duvarları, GMS ve PAS mantar boyalarıyla boyanır. Buna ek olarak, sporangiyosporların duvarları ve sporangiyumun iç duvarı müsin boyası olan müsikarmin ile pozitif boyanır (Şekil 75-8; Tablo 75-2'ye bakınız).

Epidemiyoloji

Bilinen bütün rinosporidiyoz olgularının yaklaşık %90'ı Hindistan ve Sri Lanka'da ortaya çıkmıştır. Hastalık aynı zamanda, tüm Amerika kıtası, Afrika ve Avrupa'da da görülebilir. *R. seeberi*'nin doğal yaşam ortamı ve doğadaki dağılımı bilinmemektedir. Hastalık başlıca 20-40 yaşları arasındaki genç erkeklerde ortaya çıkar. Hastalığın hem kırsal hem de sulu ortamlarla ilişkisi var gibidir. Rinosporidiyozun bulaşıcı olduğuna dair bir kanıt yoktur.



Şekil 75–8. *R. seeberi*'nin olgun sporangiyumu. Olgun sporangiyosporların duvarları karminofiliktir, (Mayer müsikarmin, x100). *(Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn., Appleton & Lange, 1997'den alınmıştır.)*

Klinik Sendrom

Rinosporidiyoz, genellikle nazal mukoza ve konjonktivada olmak üzere, yavaş büyüyen polipoid veya tümör benzeri kitleler şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar paranazal sinüsler, larenks ve dış genital organlarda da görülebilir. Etraftaki deriye sekonder yayılımın, kaşıma sonucu otoinokülasyondan kaynaklandığı düşünülür. Hastaların çoğunda hastalık lokalize kalır. Ortaya çıkan başlıca semptomlar, polip oluşumuna bağlı olarak gelişen, nazal tıkanıklık ve kanamadır. Sınırlı sistemik yayılım bildirilmiştir, fakat nadirdir.

Laboratuvar Tanı

Rinosporidiyoz tanısı etkilenen dokunun histopatolojik olarak incelenmesi ile konur. Rutin olarak H&E ile boyanan kesitlerde, trofosit ve sporangiyumların tipik görünümü tanı koydurucudur (Şekil 75-7'ye bakınız). Dokuda büyük sferüller şeklinde ortaya çıkan diğer organizmalar *R. seeberi* ile karıştırılabilmesine rağmen, tutulan doku, sferül ve endosporların morfolojik ve boyanma özellikleri göz önüne alındığında bunlar *R. seeberi*'den genelde kolayca ayırt edilirler (Tablo 75-2'ye bakınız).

Tedavi

Etkili olan tek tedavi şekli lezyonların cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Lezyonun tam olarak eksizyonunun genelde güçlük gösterdiği orofarenks ve paranazal sinüsler gibi mukoza bölgelerinde nüksler özellikle sık meydana gelir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Jim 50 yaşında, eskiden sigara içen ve aile hekimine yıllık olağan fizik muayenesi için başvurmuş bir kişidir. Bu işlemler sırasında çekilen akciğer grafisinde sol üst lobda bir nodül saptanmıştır. Yaşı ve daha önceki sigara öyküsü nedeniyle Jim'e torakotomi uygulanmış ve nodül çıkarılmıştır. Patolojik incelemede fibrozis ve birkaç tane büyük yuvarlak yapı saptanmış, ancak kansere ilişkin kanıt bulunmamıştır.

1. Soliter bir akciğer nodülünün ayırıcı tanısı nedir?
2. *Rinosporidium seeberi* sferüllerinin, *Coccidioides immitis* ve *Emmonsia* türlerinin sferüllerinden nasıl ayrılabileceğini tarif ediniz.
3. Adiyaspiromikozda hastalık gelişimini tarif ediniz.
4. Aşağıdaki ajanlardan hangisi ticari olarak mevcut maya identifikasyon sistemleri kullanılarak identifiye edilebilir?
   a. *Lacazia loboi*
   b. *Pythium insidiosum*
   c. *Rhinosporidium seeberi*
   d. *Prototheca wickerhamii*
5. Klorelloz ve prototekoz etkenleri birbirlerinden nasıl farklılık gösterirler? Nasıl benzerlik gösterirler?

Kaynakça

Burns RA, et al: Report of the first human case of lobomycosis in the United States. J Clin Microbiol 38:1283-1285, 2000.

Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Fredericks DN, et al: *Rhinosporidium seeberi:* A human pathogen from a novel group of aquatic protistan parasites. Emerg Infect Dis 6:273-282, 2000.

Herr RA, et al: Phylogenetic analysis of *Rhinosporidium seeberi*'s 18S small-subunit ribosomal DNA groups this pathogen among members of the protoctistan Mesomycetozoa clade. J Clin Microbiol 37:2750-2754, 1999.

Krajaejun T, et al: Clinical and epidemiological analysis of human pythiosis in Thailand. Clin Infect Dis 43:569, 2006.

Mendoza L, et al: Orbital pythiosis: A nonfungal disease mimicking orbital mycotic infections, with a retrospective review of the literature. Mycoses 47:14, 2004.

Mendoza L: *Lacazia*, *Pythium*, and *Rhinosporidium*. In Murray PR, et al. (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Taborda PR, et al: *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. J Clin Microbiol 37:2031-2033, 1999.

76

Mikotoksinler ve Mikotoksikozlar

Çeviren: Süleyha Hilmioğlu Polat

Filamanlı mantarlar, fırsatçı patojenik rollerine ek olarak, insanlarda ve hayvanlarda çeşitli hastalıklarla ve klinik sendromlarla ilişkilendirilmiş olan toksinler de üretebilirler. Bu mikotoksinler, toksinin sindirim veya solunum yolu ile alınmasının ya da toksinle direkt temasın ardından, topluca mikotoksikozlar olarak bilinen hastalıkları oluşturan sekonder mantar metabolitleridir (Şekil 76-1). Mikotoksikozlar, klinik olarak ani ölümle tümör oluşumu arasındaki bir aralıkta kendini gösteren akut veya kronik hastalık şeklinde ortaya çıkabilirler. Bu bakımdan mikotoksikozlar, pestisidler ve ağır metal artıkları gibi diğer "zehirler" tarafından oluşturulan patolojilere benzerler. Bir mikotoksikozda ortaya çıkan semptomların ve oluşan tablonun ciddiyeti, mikotoksinin tipine; temasın miktar ve süresine; temas yoluna; ve toksine maruz kalan bireyin yaş, cinsiyet ve sağlık durumuna bağlıdır. Ayrıca, kötü beslenme, alkol bağımlılığı, enfeksiyon hastalığının durumu ve diğer toksin temasları gibi çeşitli durumlar da, mikotoksin zehirlenmesinin etkisini ve şiddetini artırıcı etki gösterebilir.

Toksin üreten 100'den fazla mantar vardır ve günümüzde 300'den fazla bileşik mikotoksin olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte mikotoksikozlardan etkilenen insan sayısı bilinmemektedir. Mikotoksikozların büyük çoğunluğu mikotoksin bulaşmış gıdaların yenilmesi sonucu ortaya çıkar. Gıdalarda mikotoksinlerin bulunuyor olması, üretildikleri materyalin çok sıklıkla hasattan önceki bir dönemde bitki patojeni olan toksijenik mantarlarla kontaminasyonuna bağlıdır. Ayrıca, ambarda böcekler veya nem tarafından hasara uğratılan saklı tahıllar, bu saklama ortamında bulunan toksijenik mantarlar için bir giriş kapısı haline dönerler. Mikotoksikozlar, gıdaların işlenme ve saklanma yöntemlerinin yetersiz, kötü beslenmenin yaygın ve mikotoksine maruz kalmış kişileri korumak için hazırlanan kanunların az sayıda olduğu gelişmemiş ülkelerde daha yaygındır.

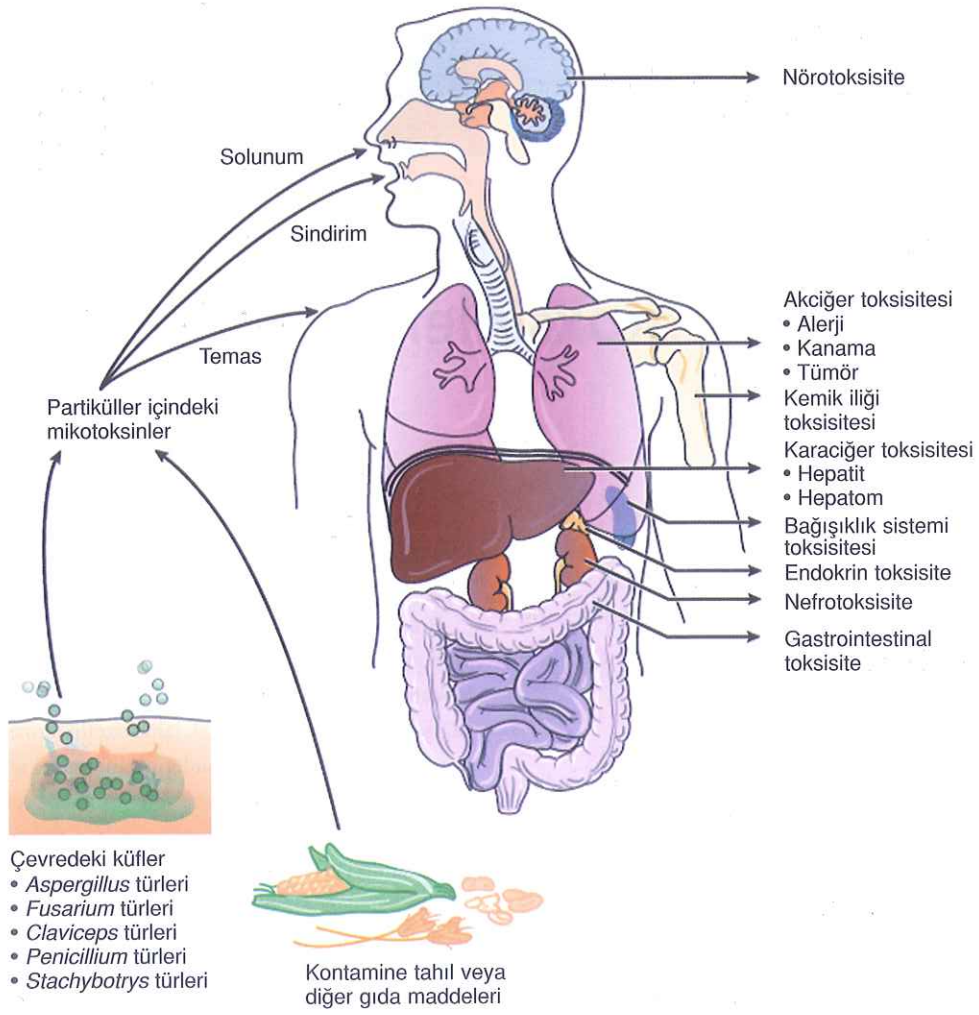
Bazı mikotoksinler deride nekroz oluşturur ve küfle enfekte maddelerin deri veya mukozayla teması hastalık oluşturabilir. Benzer şekilde, sporla taşınan toksinlerin solunumla alınması da toksine maruz kalmanın önemli bir yolunu oluşturur. Mikotoksine maruz kalındığında, destekleyici tedavi dışında neredeyse hiç tedavisi yoktur. Mikotoksikozların iyi tarafı insandan insana bulaşmamasıdır.

Bitki patojeni olan mantarlarca mikotoksinlerin üretilmesi, bitki hastalığının oluşmasında veya alevlenmesinde rol oynar. Mikotoksinlerin insanlar için zehirleyici ve bazılarının da bağışıklığı güçlü şekilde baskılama özelliklerine sahip olabileceği gerçeğine karşın, mikotoksinlerin omurgalı konaklarda mantarın çoğalma ve hastalık oluşturma yeteneğini arttırdığına dair oldukça az kanıt vardır. Hem önemli fırsatçı patojen olan hem de gliotoksinleri (T-hücre etkinliğini ve çoğalmasını baskılayıcı) üretme yeteneği sergileyen *Aspergillus fumigatus* gibi mantarlar, insanda oluşturdukları hastalık sürecinde, genellikle toksini hastalığın gidişine etki edecek önemli miktarlarda üretmezler. Fırsatçı bir mantarın hastalık oluşturabilmesi için, insan vücut ısısında (37°C) üreyebilmesi gerekirken, mikotoksinlerin çoğunun biyosentezi için gereken en uygun ısı daha düşüktür (20°C-30°C). Bu ve başka nedenlerden dolayı, toksin üreten bir mantarla oluşan mantar enfeksiyonu sürecinde, mikotoksine maruz kalmanın önemi büyük ölçüde bilinmemektedir.

Bu bölümün geri kalan kısmında, insan hastalığından sorumlu tutulan mikotoksinlerin yanı sıra, insan gıdaları veya yaşam/çalışma ortamları ile ilişkili olabilecek küfler tarafından üretilen metabolitler tartışılacaktır. Şapkalı mantar zehirlenmesi bir mikotoksikoz şekli olmakla birlikte burada tartışılmayacaktır. Özgün bir mikotoksinin olaya karıştığına dair önemli kanıtların bulunduğu mikotoksikozların bir listesi Tablo 76 -1'de verilmiştir.

Aflatoksinler (Klinik Olgu 76-1)

Aflatoksinler esas olarak *Aspergillus flavus* ve *A. parasiticus* tarafından oluşturulurlar, ancak *Aspergillus*'un diğer birçok türü de aflatoksin oluşturur. Tarım alanında en fazla aflatoksin üreten tür *A. flavus*'tur ve 10^6 mg/kg gibi yüksek bir miktarda toksin üretebilir. ABD'de en fazla etkilenen ürünler mısır, pamuk çekirdeği, fıstık ve belirli ağaç yemişleridir. Aflatoksin B_1 bilinen



Şekil 76–1. Mikotoksinlere maruz kalmanın çeşitli yolları ve oluşturduğu etkiler. (*Richard JL: Mycotoxins and human disease. In Anaise EJ, McGinnis MR, Pfaller MA [eds]: Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003'ten uyarlanmıştır.*)

en güçlü doğal karsinojendir ve toksin üreten türler tarafından üretilen en önemli aflatoksindir; ancak, sayıları bir düzineden fazla olan diğer tanımlanmış aflatoksinler de vardır.

Aflatoksin insan ve hayvan topluluklarında hem zehirleme hem de kanser oluşturma ile ilişkilidir. Akut aflatoksikoz ölümle sonuçlanır, oysa kronik aflatoksikoz, kanser ve bağışıklığın baskılanmasını da içeren daha uzun seyirli patolojik değişiklikler meydana getirir. Karaciğer esas hedef organdır ve aflatoksin B_1'in ağız yoluyla alınmasından sonra kemirgenlerde, kümes hayvanlarında ve insan dışı primatlarda karaciğer hasarı belirlenmiştir. Akut aflatoksikoz insanlarda akut hepatit olarak kendini göstermektedir. Hindistan'da 1974 yılında, yoğun şekilde aflatoksin bulaşmış mısırların tüketilmesinden sonra 100 kişinin öldüğü hepatit olguları patlak vermiştir. Ölen bireylerin karaciğerlerinde yüksek konsantrasyonda aflatoksin B_1 saptanmıştır.

Bir şiddetli beslenme yetersizliği hastalığı olan "kwashiorkor" ile ensefalopati ve iç organların yağlı dejenerasyonu ile kendini gösteren Reye sendromunun her ikisinin de, aflatoksikozun pediyatrik şekillerini temsil ettikleri öne sürülmüştür. Kwashiorkor'lu çocukların ve Reye sendromlu hastaların karaciğerlerinde aflatoksinler bulunmasına rağmen, aflatoksine maruz kalma ile bu hastalık durumları arasında güçlü bir sebep-sonuç ilişkisi kurulmamıştır.

Gıdalarla kronik olarak aflatoksinlere düşük düzeyde maruz kalmak, hepatoselüler kanser gelişimi yönünden bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu şekilde maruz kalışın, deneysel olarak birçok hayvan türünde kanser oluşturduğu gösterilmiştir. Hepatoselüler kanser, Asya ve Afrika'da kanserden ölümlerin başta gelen nedenlerinden biridir ve aflatoksin alımının artmasıyla risk artışı arasında paralellik olduğu birkaç epidemiyolojik araştırmada gösterilmiştir.

İnsanların aflatoksinlere maruz kalmasına neden olan esas yol, yerfıstığı ve tahıl taneleri gibi toksin bulaşmış gıdaların tüketimidir. Aflatoksinler aerosol halinde bulunabilir ve çiftçilik yapılan kaynaklara yakın ortamlardaki havanın yanı sıra tozda da saptanmışlardır. Aflatoksin deney hayvanlarında bir akciğer kanserojenidir, ancak insanlarda havayla taşınan aflatoksine maruz kalmanın kansere yol açtığına ilişkin kanıtlar genel olarak yetersizdir.

Aflatoksinin tetiklediği karsinogenez mekanizmasının, tümör oluşumunu teşvik veya tümörün ilerlemesi şeklinde olduğu

Tablo 76-1. Analitik veya Epidemiyolojik Veriler Doğrultusunda, İnsanları Etkilediği Varsayılan Mikotoksinlerle İlişkili Hastalıklar

Hastalık	Toksin	Substrat	Mantar	Klinik Görünüm
Akakabi-byo (kırmızı küf hastalığı)	*Fusarium* metabolitleri	Buğday, arpa, yulaf ve pirinç	*Fusarium* türleri	Baş ağrıları, kusma, ishal
Alimentary toxic aleukia (ATA)	Trikotekenler (T-2 toksin, DAS)	Tahıl taneleri (toksik ekmek)	*Fusarium* türleri	Kusma, ishal, anjina, deri inflamasyonu
Balkan endemik nefropatisi (BEN)	Okratoksin	Tahıl taneleri	*Aspergillus* türleri *Penicillium* türleri	Kronik nefrit
Kardiak beriberi	Sitreoviridin	Pirinç	*Penicillium* türleri	Çarpıntı, kusma, taşkınlık, solunum yetmezliği
Ergotizm (gangrenöz ve konvülzif)	Ergot alkaloitleri	Çavdar, tahıl taneleri	*Claviceps purpurea* *C. fusiformis*	Gangrenöz: vazokonstriksiyon, ödem, kaşıntı ve ekstremitelerin nekrozu Konvülzif: hissizlik, karıncalanma, kaşıntı, kramplar, nöbetler, varsanılar
Özefagus kanseri	Fumonizinler	Mısır	*Fusarium moniliforme*	Disfaji, ağrı, kanama
Hepatit ve karaciğer kanseri	Aflatoksinler	Tahıl taneleri, yerfıstığı	*Aspergillus flavus* *A. parasiticus*	Akut ve kronik hepatit, karaciğer yetmezliği
Kodua zehirlenmesi	Siklopiyazonik asit	Darı	*Penicillium* türleri *Aspergillus* türleri	Uyku hali, titreme, sersemlik
Küflü şeker kamışı zehirlenmesi	3- Nitropropiyonik asit	Şeker kamışı	*Arthrinium* türleri	Kas güçsüzlüğü, nöbetler, karpopedal kasılmalar, koma
Onyalai hastalığı	*Fusarium* metabolitleri	Darı	*Fusarium* türleri	Trombositopeni, purpura
Stakibotriyotoksikoz	Trikotekenler (T-2 toksin, DAS)	Saman, tahıl taneleri, yem (deri teması, solunan saman tozu)	*Stachybotrys, Fusarium, Myrothecium, Trichoderma, Cephalosporium* türleri	Titremeler, görme kaybı, dermonekroz, gastrointestinal kanama (atlar ve sığırlarda), nazal inflamasyon, dermatit, baş ağrısı, bitkinlik, solunumla ilgili semptomlar (insanlarda), süt bebeklerinde idiyopatik akciğer kanaması (?)
Sarı pirinç hastalığı	Sitrinin	Buğday, yulaf, arpa, pirinç	*Penicillium* türleri *Aspergillus* türleri	Nefropati

Veriler aşağıdaki kaynaklardan alınmıştır: Kuhn DM, Ghannoum MA. Indoor mold, toxigenic fungi, and Stachybotrys chartarum: Infectious disease perspective. Clin Microbiol Dis 16:144-172, 2003; Richard JL. Mycotoxins and human disease. Mycotoxns and human disease. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA [eds]: Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003; Bennet JW, Klich M: Mycotoxins. Clin Microbiol Rev 16:497-516, 2003.

düşünülmektedir. Aflatoksinin proto-onkojenlerin (C-*myc*, C-Ha-*ras*, Ki-*ras* ve N-*ras*) aktivasyonunda yer aldığına ve *p53* tümör baskılayıcı gende de mutasyonlar oluşturabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Afrika ve Çin'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, aflatoksine maruz kalma ile *p53* mutasyonları birbirleriyle sıkı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Özgün bir şekilde, 249 numaralı kodonda bir G-T değişiminin meydana geldiği bir *p53* mutasyonu aflatoksin ile ilişkilendirilmiştir. Bu özel mutasyona, insan dokusunda sabit kalan "kanserojene-özgü" bir biyolojik belirtecin ilk örneği denilmektedir. Bu biyolojik belirteç, epidemiyolojik çalışmalarda aflatoksinlerle karaciğer kanseri arasındaki bağlantıyı belirlemede kullanıldığı gibi, hepatit B virüs enfeksiyonu gibi yan faktörlerin hepatoselüler kanser riskini önemli ölçüde artırdığını göstermek için de kullanılmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde yaşayanlarda, yeterli miktarda gıdanın bulunması ve bu gıdalarda aflatoksin düzeyini takip etmek için gerekli düzenlemelerin yapılmış olması nedeniyle, aflatoksine önemli miktarda maruz kalma sık görülmez. Özellikle, gelişmekte olan ülkelerdeki karaciğer kanseri insidans oranları, gelişmiş ülkelerdekinden 2 – 10 kat daha fazladır. Gıda maddelerinin sınırlı olduğu ve halkın açlıkla yüz yüze kaldığı veya düzenlemelerin olmadığı ya da zorunlu olmadığı ülkelerde rutin bir şekilde aflatoksin alımı olabilir.

Klinik Olgu 76–1. Akut Aflatoksikoz

Kenya'da, Nyikal ve arkadaşları (Morb Mortal Wkly Rep 53:790-793, 2004) aflatoksin zehirlenmesi ile ilgili bir toplu olgu tanımlamışlardır. Ocak-Haziran 2004 süresince, Kenya Sağlık Bakanlığı (KSB) ve ilgili kuruluşlar, Kenya'nın doğusunda 317 akut karaciğer yetmezliği olgusu tespit etmişlerdir. Olguların 125 tanesi hastalık sürecinde ölmüştür. Yedi hastanın serum örnekleri Kenya Tıbbi Araştırma Enstitüsü'nde incelenmiş ve tümü de Kenya'da karaciğer hastalığına neden olduğu bilinen virüsler yönünden negatif bulunmuştur. Bu coğrafik bölgede daha önce de toplu aflatoksikoz olguları meydana geldiğinden, KSB alışılmışın dışında yüksek sayıda akut karaciğer yetmezliği hastalarının, toksinle bulaşık mısır yenmesinin ardından aflatoksikoz olabileceklerinden kuşkulanmıştır. Halk sağlığı görevlileri olayın yaşandığı bölgeden mısır örnekleri almışlar ve aflatoksin B1 konsantrasyonlarını 4400 ppb (parts per billion) olacak kadar yüksek düzeyde bulmuşlardır. Bu konsantrasyon, Kenya yetkilileri tarafından gıdalar için önerilen 20 ppb limitinden 220 kez daha yüksek bir düzeye karşılık gelmektedir. Olgu-kontrollü bir çalışmada, olgulara (akut karaciğer yetmezliği) ait ev halkının kendi ürettikleri mısır örneklerindeki aflatoksin konsantrasyonları, kontrol olarak seçilen ev halkına ait evlerden alınanlardan daha yüksek bulunmuştur. Mısır ve serum örneklerindeki aflatoksin konsantrasyonları ile, pozitif bulunan hepatit B yüzey antijen titreleri, birbirinden bağımsız biçimde hastalık durumuyla ilişkilidir. Toplu aflatoksikoz olguları Afrika ve Asya'da periyodik olarak görülmekle birlikte, bu toplu olguda şimdiye kadar kaydedilen en yüksek ölüm oranı gözlenmiştir. Gelecekteki toplu aflatoksin olgularını önlemek için, evde ya da ticari olarak yetiştirilen mısırların etkin bir şekilde üretimini, saklanmasını ve işlenmesini teşvik eden halk sağlığına yönelik müdahalelerin ortaya konulması gerekmektedir.

Sitrinin

Sitrinin *Penicillium* ve *Aspergillus*'un bazı türleri tarafından oluşturulur. Bu türler arasında peynir (*P. camemberti*) ve sake (*A. oryzae*) üretiminde kullanılan kökenler de bulunmaktadır. Sitrinin, denenen tüm hayvan türlerinde güçlü bir nefrotoksin olarak etki gösterir ve Japonya'daki sarı pirinç hastalığı ile ilişkilendirilmektedir (Tablo 76-1'e bakınız). Sitrinin diğer bir nefrotoksin olan Okratoksin A ile sinerjik etki gösterebilir. Sitrinin devamlı olarak buğday, yulaf, çavdar, mısır, arpa ve pirinç gibi insan gıdaları ile ilişkilendirilmektedir; ancak, bir insan hastalığı etkeni olarak önemi bilinmemektedir.

Ergot Alkaloitleri

Ergot alkaloitleri, bir tetrasiklik ergolin halka sisteminden türetilen bileşiklerin bir ailesini oluşturur. Lizerjik asit tüm ergot alkaloitleri için ortak bir yapıdır ve varsanım oluşturan lizerjik asit dietilamit (LSD) bu bileşiklerle yapılan çalışmanın bir sonucu olarak keşfedilmiştir.

Bu alkaloitlerin karışımları, genel ot patojenlerinden olan *Claviceps* cinsinin sclerotia (veya ergot) yapıları içinde üretilir. Ergot yapıları, mantarın buğday, arpa veya çavdar başaklarını istila edip tanelerin yerini alması ile oluşan, mantar dokusunun sertleşmiş kütleleridir (sklerotia). Kontaminasyon gerçekleşen tahıl tanelerinin, ekmek yapımında ya da tahıllarda kullanılması sonucu ergotlar vücuda alınır. *Claviceps*'in farklı türleri tarafından oluşturulan çeşitli alkaloitlerin farklı etki tarzlarına bağlı olarak, ergotizmin konvülzif ve gangrenöz olmak üzere iki şeklinin oluştuğu düşünülmektedir (Tablo 76-1'e bakınız). Periferik vazokonstriksiyon ve distal ekstremitelerin nekrozu ile ortaya çıkan gangrenöz şekil, esas olarak *Claviceps purpurea* ile kontamine olan ve ergotamin grubu alkaloitleri içeren buğday veya çavdarın yenmesi ile ilişkilidir. Ergotizmin gangrenöz şekli, doku infarktı ve nekroza ilave olarak ödem, kaşıntı ve iğnelenmeden ciddi kas ağrısına kadar değişen his duyumları ile ilişkilidir.

Konvülzif ergotizm *C. fusiformis* ile kontamine darı tüketimi ile ilişkilendirilmektedir. Nörolojik veya konvülzif ergotizm kas spazmları, nöbetler ve varsanımlar ile kendini gösterir. Hindistan'da 1974 yılındaki toplu konvülzif ergotizm olgularında rol oynayan hint darısı ergotunun, klavin grubu alkaloitler içerdiği bulunmuştur.

Açıkça görüldüğü gibi, ikincil metabolitlerin bileşiminde substratın da bir rol oynama olasılığı bulunmakla birlikte, *Claviceps*'in farklı türleri farklı alkaloitler üretirler. Tahıl tanelerinin modern yöntemlerle temizlenmesinin, ergotizmi bir insan hastalığı olarak gerçekten azaltmış olmasına rağmen, hala önemli bir hayvan hastalığı problemidir. Sığırlar, domuzlar, koyunlar ve kümes hayvanları en yüksek risk altındaki hayvanlardır. Bu hayvanlar arasında ergotizmin klinik semptomları gangren, düşük, nöbetler ve ataksi şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Fumonizinler

Fumonizinler bazı *Fusarium* türleri tarafından oluşturulmaktadır. Ekonomik önemi olan başlıca tür, bir mısır patojeni olan *F. moniliforme* (*F. verticilliodes*)'dir. Fumonizinler, özellikle de fumonizin B_1, sfingolipit metabolizmasını bozar ve atlarda lökoensefalomalazi (ciddi nekrotizan beyin hastalığı), domuzlarda akciğer ödemi ve hidrotoraks, sıçanların karaciğerinde de hepatotoksik ve kanserojen etkiler yapar. Fumonizin B_1 Güney Afrika, Çin ve İtalya'da yaşayan insanlarda yüksek bir özofagus kanser insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Mısır unu ve mısır tanelerinde yüksek konsantrasyonlarda saptanabilir. Bu kanıtın ilgi çekici olmasına karşın, insan özofagus kanserinin etiyolojisinde diğer mikotoksinleri de içeren birden çok faktör sorumlu tutulmaktadır.

Hindistan'da, küflü mısırdan yapılan mayasız ekmek tüketiminin geçici karın ağrısı ve ishale neden olduğu akut fumonizin B_1 zehirlenmesi görülmüştür. Aynı zamanda fumonizinlerin, deney hayvanlarında nöral tüp hasarları yaptıkları ve insan olgularında bir rol oynayabilecekleri gösterilmiştir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer) tarafından, fumonizinler 2B grubu kanserojenler (olası kanserojen) olarak sınıflandırılmışlardır.

Okratoksin

Okratoksin tahıl, kahve, ekmek ve hayvan kaynaklı gıdalar (örn., domuz eti) üzerinde bulunan *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri

tarafından oluşturulan bir ikincil metabolit grubuna aittir. Okratoksin A (OA) kendi sınıfındaki en yaygın ve en toksik kimyasaldır. OA, denendiği tüm hayvanlarda nefrotoksik, teratojen ve kanserojen etki göstermiştir. Domuzlarda nefropatinin yanı sıra idrar yolu tümörleri ile de ilişkilendirilmektedir; ayrıca, bronkospazm, vazodilatasyon ve düz kas kasılması gibi kolinerjik yanıtlar oluşturabilir.

Okratoksin **Balkan Endemik Nefropatisi (BEN)** olarak bilinen bir hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bu hastalık Romanya, Bulgaristan ve eski Yugoslavya'da, Danube nehrine sınır olan alanlarda yaşayan insanlarda görülen kronik ve ilerleyici tipte bir nefrittir. Buna ilave olarak, BEN'li bireyler yüksek bir sıklıkta böbrek tümörlerinden rahatsızdırlar. BEN'li ve idrar yolu tümörü olan ailelerde, gıdalarda okratoksin kontaminasyonu ve insan serumunda OA bulunmasının, hastalıktan etkilenmeyen ailelere göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Bu kanıtlara rağmen, genetik yapı, ağır metaller ve olası gizli infeksiyon etkenleri gibi diğer bir dizi faktör de bu hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. BEN'in nedenine ilişkin kanıtların çoğu okratoksini işaret ediyor olmasına rağmen, kanıtlar kesin değildir. Yine de, oluşturduğu akut nefrotoksisite, bağışıklığı baskılayıcı etki ve hayvanlardaki teratojen etkiler, toksinin gıda zinciriyle taşınma eğilimiyle bir araya getirildiğinde, ilgiyi ve daha ileri araştırmaları hak etmektedir.

Trikotekenler (Klinik Olgu 76-2)

Trikotekenlerin hepsi trisiklik seskiterpinoit metabolitleridir. İçlerinde *Fusarium, Myrothecium, Stachybotrys, Trichoderma* ve *Cephalosporium* türlerinin de yer aldığı bazı mantarlar tarafından oluşturulurlar (Tablo 76-1'e bakınız). Doğal trikotekenlerin sayısı 148'den fazladır ve bunların en az 40 tanesi mikotoksindir. Trikotekenler ökaryotik hücrelerde protein sentezinin değişik aşamalarını inhibe ederek etki gösterirler. Bu mikotoksinlerin en güçlüleri T-2 toksin, diasetoksiskirpenol (DAS), deoksinivalenol (vomitoksin) ve fusarenon-X'tir. Bu mikotoksinler çoğunlukla gıda ve yem kontaminantı olarak bulunurlar ve bunların tüketilmeleri gastrointestinal kanama ve kusma ile sonuçlanır; direkt teması dermatite neden olur.

İnsanlarda ve hayvanlarda **küflü tahıl tanesi zehirlenmesi** olarak adlandırılan tablo, Japonya'da çok iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Bu tür zehirlenmeler *Fusarium* mikotoksinlerine atfedilmiştir. Akakabi-byo toksikozunun, veya kırmızı küf hastalığının, *Fusarium graminearum*'la kontamine tahılların tüketilmesi ile oluştuğuna inanılmaktadır (Tablo 76-1'e bakınız).

Fusarium trikotekenleri içerisinde üzerinde en geniş olarak çalışılanları T-2 toksini, DAS ve deoksinivalenoldür. Bu ajanlar tarafından oluşturulan semptomlar arasında, omurgalı vücudunun neredeyse her sistemine ait etkiler vardır. T-2 toksin ve DAS en güçlüleri gibi görülmekte ve hem sitotoksik hem de bağışıklığı baskılayıcı etki göstermektedir. Geniş bir aralıkta ortaya çıkan gastrointestinal, dermatolojik ve nörolojik semtomlara neden olurlar ve aynı zamanda, konağın çeşitli mikroplarla oluşacak enfeksiyona karşı direncini azaltırlar. Deoksinivalenol hayvanların beslenmesinde kullanılan tahılların sık gözlenen bir kontaminantıdır. Yüksek dozlarda alındığında kusma ve ishale neden olur, daha az dozlarda ise çiftlik hayvanları kilo kaybeder ve yem yemezler.

Hem T-2 toksin hem de DAS, insanlarda **alimentary toxic aleukia (ATA)** olarak bilinen bir hastalık ile ilişkilendirilmektedir. ATA ile ilgili en önemli toplu olgular II. Dünya Savaşı sırasında Rusya'da ortaya çıkmıştır. *Fusarium sporotrichioides* ve *F. poae* ile kontamine olan ve kışı geçirmek için tüketilen tahılın yenilmesinden sonra binlerce insan hastalanmıştır. Hastalık bazı aşamalarla kendini göstermiştir. İlk başlarda ağız mukozasında ülserasyon ve gastroenterit gözlenmiş ve bunu pansitopeni izlemiştir. Daha sonra burun, ağız ve vajina kanaması,

Klinik Olgu 76–2. *Stachybotrys* ve Akut İdiyopatik Akciğer Kanaması

Colin ve arkadaşları (Morb Mortal Wkly Rep 53:817-820, 2004) Massachusetts'te, süt bebeklerinde akut idiyopatik akciğer kanamasına (AIAK) ilişkin bir araştırma sunmuşlardır. Ohio, Cleveland'ta, 1993 ile 1996 yılları süresince süt bebekleri arasındaki AIAK olgularına ilişkin olarak yapılan bir araştırma, AIAK ile erkek cinsiyette olma, küflere (özellikle *Stachybotrys chartarum*) ve sigara dumanına maruz kalma ve emzirme süresi yetersizliği arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu araştırmanın CDC tarafından yapılan değerlendirmelerinde, yönteme ilişkin kusurlar olduğu ve AIAK ile küflere maruz kalma arasında bir ilişkinin olmadığı ortaya konmuştur. CDC'nin, özellikle toplu olgular belirlendiğinde, gelecekteki AIAK olgularını eyalet ve yerel halk sağlığı görevlileri ile birlikte araştırması önerilmiştir. Aralık 2002 ile Haziran 2003 boyunca, Massachusetts'teki Boston bölgesinde, miadında doğan süt bebeklerinde dört AIAK olgusu bildirilmiştir. Dört aylık bir sürede, süt bebeklerinden üçü aynı hastanenin hastaları olmuşlar ve bu hastanede tipik olarak her yıl süt bebekleri arasında bir AIAK olgusu bildirilmekteymiş. CDC'nin Massachusetts Halk Sağlığı Dairesi ile birlikte bu toplu olguları araştırması sonunda, süt bebeklerinin ikisinde kalıtsal bir kanama bozukluğu olan von Willebrant hastalığı (vWD) bulunduğu ve bir süt bebeğinin de vWD testlerinin sınır değerlerde olduğu saptanmıştır. Bu bulgular AIAK'lı süt bebeklerinde, onları akciğer kanamasına yatkınlaştıran kazanılmış veya genetik bir duyarlılığın altta yatabileceğini düşündürmüştür.

Bu olgu grubundaki tüm süt bebekleri, akciğerlerini etkileyebilecek ortamın sigara dumanı, partiküllü madde (örn., inşaat tozu) ve küf gibi belirli çevresel faktörlere de maruz kalmışlardır. Evlerin her birinde en sık soyutlanan küfler olan *Cladosporium* ve *Penicillium*, tipik olarak kapalı ortam havasında en bol bulunan mantar cinsleridir. Evlerin ikisindeki toplam mantar spor sayımları, alt solunum yolu hastalığı açısından yüksek risk ile ilişkili konsantrasyonlarda bulunmuş ve dört süt bebeğinin hepsi kanama nöbetleri öncesinde solunum yolu enfeksiyonları düşünülerek tedavi edilmişlerdir. Bir evde sadece yedi *S. chartarum* sporu bulunurken bir diğerinde ise tek bir spor bulunmuştur. Spor sayımlarının tam olarak önemi bilinmemekle birlikte, *S. chartarum*'a maruz kalındığında oluştuğu varsayılan toksik ve IgE'nin aracılık etmediği diğer sağlık etkilerinin, bu AIAK olgularının oluşumuna katkı olasılığının düşük olduğu görünmektedir.

hipotansiyon ve baş dönmesi ortaya çıkmıştır. Zaten yüksek olan akut mortalite oranı, hastalığın sonraki nötropeni evrelerinde ortaya çıkan fırsatçı bakteri enfeksiyonları nedeniyle artmıştır. Küflü tahıldan soyutlanan iki *Fusarium* türünün daha sonra T-2 toksin ve diğer trikotekenleri üretme yeteneğinde olduklarının gösterilmesi gerçeğine rağmen, tahılda ya da etkilenen insanlarda bu mikotoksinlerin varlığını belgelemek için bir girişimde bulunulmamıştır. ATA'nın hemen hemen tüm belirtileri T-2 toksin verilen hayvanlarda kanıtlanmış durumdadır; bununla birlikte, toksin ile insan hastalığı arasındaki ilişki hala tartışmalıdır.

Stachybotrys ile kontamine olmuş küflü saman ve kuru ot yiyen at ve sığırlarda ortaya çıkan stakibotriyotoksikoz iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Atlarda görülen stakibotriyotoksikoz tremor, kaslarda uyumsuzluk ve görme kaybı gibi akut nörolojik belirtilerle, daha kronik olarak ise dermonekroz, lökopeni ve gastrointestinal kanama gibi belirtilerle karakterizedir. Küflü samanla uğraşan insanlarda kontakt dermatit ortaya çıktığı gibi, samandaki tozun solunmasına bağlı olarak mukoza inflamasyonu, ateş, göğüs ağrısı ve lökopeni de görülmektedir. Kontamine samandan makrosiklik trikotekenler soyutlanmıştır.

Bu bulguların ışığı altında ve *Stachybotrys*'in tavan kiremitleri, ahşap döşemeler ve tozla kaplı havalandırma kanalları gibi binaların ıslak aksamlarında iyi üremesi nedeniyle, *Stachybotrys* ile kontamine binalarda yaşayan veya çalışan insanların hastalıklarında, bu mantarın toksinlerinden kuşku duyulmuştur. *Stachybotrys cartarum* ile kontamine binalarda yaşayan veya çalışanlar tarafından akciğer irritasyonu, baş ağrıları, halsizlik, kırgınlık ve ishal yakınmaları bildirilmiştir. *Stachybotrys* aynı zamanda süt bebeklerinin idiyopatik akciğer kanaması ile ilişkilendirilmektedir; ancak sebep-sonuç ilişkisi henüz kanıtlanmamıştır. Mevcut literatürün sıkı bir şekilde değerlendirilmesi sonucunda, insanların yaşam ortamında *Stachybotrys*'a maruz kalmasına bağlı olarak gelişen ciddi insan hastalığına ilişkin destekleyici kanıtlar bulunamamıştır.

Diğer Mikotoksinler ve İlişkisi Olduğu Söylenen Mikotoksikozlar

Mikotoksin üretme yeteneğine sahip olduğu gösterilen çevresel mantarların geniş bir çeşitlilik gösterdikleri göz önüne alındığında, insan ve hayvandaki hastalık durumlarında bu mantarların olası rolünü tanımlayan geniş bir literatürün bulunması şaşırtıcı değildir. Ne yazık ki bu literatürlerin çoğu oldukça hatalıdır ve bunlar ciddi olarak değerlendirilirse mikotoksinler ile insan hastalığı arasındaki bir sebep-sonuç ilişkisine dair güçlü kanıttan neredeyse her zaman yoksun oldukları bulunur.

Siklopiyazonik asit bir indol tetramik asittir. Kalsiyuma bağımlı ATPaz'ın özgül bir inhibitörüdür ve hücre membranları boyunca iyon transportundaki değişimleri başlatır. *Aspergillus flavus* da dahil olmak üzere birçok *Penicillium* ve *Aspergillus* türü tarafından oluşturulur. Küflerle yoğun şekilde kontamine olan ve yüksek düzeylerde siklopiyazonik asit içeren darı tüketimi, **Kodua zehirlenmesi** olarak bilinen bir tablo oluşturmuştur. Bu klinik durum baş dönmesi ve bulantı ile karakterizedir (Tablo 76-1'e bakınız).

Yirminci yüzyılın başlarında Japonya ve diğer Asya ülkelerinde görülen bir durum olan kardiyak beriberi, sarı pirinç toksinleri, sitreoviridin, sitrinin ve yakın bileşiklerle ilişkilendirilmektedir. Bu hastalık çarpıntı, bulantı, kusma, solunum sıkıntısı ve hipotansiyonun yanı sıra solunum yetmezliği ve ölüme neden olan şiddetli taşkınlık hali ile karakterizedir. Nörolojik semptomlar ve solunum yetmezliği, sitreoviridin verilen hayvanlarda gösterilmektedir.

Birkaç nadir ve iyi tanımlanmamış hastalığın mikotoksikoz olduğu ifade edilmektedir ve çoğunlukla da bunlarla ilgili objektif kanıtlar minimal seviyededir. Bunlar arasında Rusya'daki Kashin-Beck hastalığı, Afrika'daki Onyalai hastalığı ve Çin'deki küflü şeker kamışı hastalığı bulunmaktadır (Tablo 76-1'e bakınız).

Bir hastalığın mikotoksikoz olduğunu kanıtlamak zordur. Hatta toksin ürettiği bilinen küfler gıdalarda veya çevrede bulunabilirler ve toksin üretmezler. Söz konusu bir substratın kültüründe yalnızca küf soyutlanması, özgül bir mikotoksinin saptanması ile aynı şey değildir. Benzer şekilde mikotoksinler saptansa bile, akut veya kronik özgül hastalık durumunun nedeni olduklarını kesin olarak kanıtlamak zordur. Ancak yine de, mikotoksinler ile insan hastalığı arasındaki ilişki yönünden haklı kaygılar da vardır. Belirli mantar-hastalık ilişkilerine ait örnekler, literatürde oldukça iyi tanımlanmıştır. Bunlar arasında *Fusarium*'un neden olduğu ATA, *Aspergillus*'un neden olduğu karaciğer hastalığı ve *Claviceps* türlerinin neden olduğu ergotizm bulunmaktadır. Bu örneklerin dışındaki kanıtlar önemsizdir. Mikotoksinler büyük olasılıkla insan ve hayvan sağlığına karşı önemli bir tehlike gibi durmaktadır, bunun boyutu ise sadece ciddi şekilde iyi planlanmış klinik ve laboratuvar çalışmalarla belirlenebilir.

Sorular

1. Aşağıdaki mikotoksinlerden hangisi en güçlü doğal kanserojendir?
   a. Okratoksin A
   b. Fumonizin
   c. Siklopiyazonik asit
   d. Aflatoksin B_1
2. Aflatoksinin neden olduğu farklı mikotoksikozları tanımlayınız.
3. Ergotizmin farklı klinik görünümlerini tanımlayınız.
4. *Stachybotrys cartarum* ile süt bebekliği döneminde gözlenen idiyopatik akciğer kanaması arasındaki ilişki nedir?

Kaynakça

Bennett JW, Klich M: Mycotoxins. Clin Microbial Rev 16:497-516, 2003.

Halsall WJ, et al: Mycotoxins. In Murray PR, et al. (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Kuhn DM, Ghannoum MA: Indoor mold, toxigenic fungi, and Stachybotrys chartarum: Infectious disease perspective. Clin Microbiol Dis 16:144-172, 2003.

Richard JL: Mycotoxins and human disease. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

77

Mantarların Hastalıktaki Rolü

Çeviren: Banu Sancak

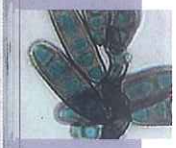
Bu bölümde insanlarda en sık hastalığa yol açan mantarlar (mayalar ve küfler) özetlenerek sunulmuştur. Mantar hastalıkları insanda bir veya birden fazla organ sistemini etkileyerek ortaya çıkar. Tutulan sistemler derinin dış katmanları gibi oldukça yüzeyel olabileceği gibi kalp, santral sinir sistemi ya da abdominal organlar gibi derin yerleşimli de olabilir. Tek bir mantarın, tek bir organ sistemini tutan enfeksiyonla çok daha ilişkili olabilmesine rağmen (örn., *Cryptococcus neoformans* ve santral sinir sistemi), çoğu kez farklı organizmalar benzer bir hastalık sendromuna yol açabilirler. Söz konusu bir enfeksiyona yaklaşım enfeksiyon etkenine göre farklılık gösterebileceğinden, tanı ve tedaviye yönelik girişimleri yönlendirmek amacıyla, en olası mantar etkenlerini kapsayan bir ayırıcı tanı yapılması oldukça yararlı olur.

Bir mantar enfeksiyonunun gelişimi, etken mikroorganizmanın virulansından daha önemli faktörlere bağlı olduğu için, bir mantar enfeksiyonu olasılığının saptanması, mikrobiyolojik verilerin (örn., kültür sonuçları) öneminin değerlendirilmesi, tedaviye gereksinimin olup olmadığı ve tedavi uygulanacaksa da hangi antifungal ilacın seçilmesi gerektiği konusunda; konağın bağışık durumu, mantar ile konak arası etkileşimdeki fırsat faktörü (örn., mantar hastaya **endojen** mi yoksa **ekzojen** kaynaktan mı geliyor?) ve olası enfeksiyöz doz (örn., endemik dimorfik mantar enfeksiyonlarında) gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Mantar enfeksiyonları genellikle oldukça hasta bireylerde ortaya çıkmaktadır. Burada, her bir organ sisteminde mutlaka enfeksiyon ve hastalığın yerleşmesine yol açan oldukça kompleks etkileşimleri özetlemek mümkün değildir. Bunun yerine bu bölümde, sık olarak belirli vücut bölgelerinde enfeksiyonlara ve/veya belirli klinik tablolara yol açan çeşitli mantarların geniş bir listesi verilmiştir (Tablo 77-1). Bu bilginin, Bölüm 69'daki Tablo 69-1 ile birarada kullanılarak, ayırıcı bir tanının yapılması ve belirli bir etiyolojik tanının konulmasına yardımcı olacak en uygun klinik örneğin seçimi konusunda yararlı olacağı düşünülmüştür. Bazı özel mantarlarla meydana gelen enfeksiyonların görülme sıklığını etkileyebilecek diğer faktörler (örn., yaş, eş zamanlı bulunan diğer hastalıklar, konağın bağışıklığı, epidemiyolojik maruziyetler ve risk faktörleri) bu kitaptaki diğer bölümlerde veya bu bölümde ya da diğer bölümlerde kaynak olarak gösterilen daha kapsamlı enfeksiyon hastalıkları kitaplarında ele alınmıştır.

Tablo 77–1. İnsan Hastalığıyla İlişkili Bulunan Mantarların Özeti

Etkilenen Sistemler	Patojenler
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	
Orofaringeal	*Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffei, Geotrichum candidum*
Sinüzit	*Aspergillus* türleri, Zygomycetes, *Fusarium* türleri, esmer küfler (örn., *Alternaria, Bipolaris, Exophiala* türleri)
Laringeal	*Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis*
Ösafagial	*Candida* türleri
Kulak Enfeksiyonları	
Otitis Eksterna	*Aspergillus niger, Candida* türleri

Devamı



Tablo 77–1. İnsan Hastalığıyla İlişkili Bulunan Mantarların Özeti—devamı

Etkilenen Sistemler	Patojenler
Göz Enfeksiyonları	
Endoftalmit	*Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii, Fusarium* türleri, *Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans*
Keratit	*Candida* türleri, *Fusarium* türleri, esmer küfler, *Scedosporium* türleri, *Paecilomyces lilacinus*
Sino-orbital	Zygomycetes, *Aspergillus* türleri
Dakriyosistit and kanalikülit	*Candida albicans, Aspergillus niger*
Plöropulmoner ve Bronşiyal Enfeksiyonlar	
Bronşit	*Aspergillus* türleri, *Cryptococcus neoformans*
Pnömoni	*Aspergillus* türleri, Zygomycetes, *Fusarium* türleri, *Scedosporium apiospermum, Trichosporon* türleri, esmer küfler, *Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii, Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffei, Pneumocystis jirovecii, Candida* türleri (nadiren)
Mantar topu	*Aspergillus* türleri, Zygomycetes, *Scedosporium apiospermum, Fusarium* türleri, *Candida* türleri
Ampiyem	*Aspergillus* türleri, Zygomycetes, *Scedosporium apiospermum, Fusarium* türleri, *Candida* türleri, *Coccidioides immitis/posadasii*
Genitoüriner Kanal Enfeksiyonları	
Vulvovajinal	*Candida* türleri, *Saccharomyces cerevisiae*
Sistit and pyelonefrit	*Candida* türleri (en sık), *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* türleri, *Coccidioides immitis/posadasii, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* (nadiren), *Trichosporon* türleri (nadiren), *Blastoschizomyces capitatus* (nadiren), *Rhodotorula* türleri (nadiren)
Epididimit ve orşit	*Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* türleri, *Coccidioides immitis/posadasii, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* (tümü nadiren)
Prostatit	*Candida* türleri (sık), *Cryptococcus neoformans* (sık), *Blastomyces dermatitidis* (sık), *Histoplasma capsulatum, Aspergillus* türleri (nadiren), *Coccidioides immitis/posadasii* (nadiren)
Batın içi Enfeksiyonlar	
Peritonit	*Candida* türleri, *Rhodotorula* türleri, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri (nadiren)
Visseral apseler	*Candida* türleri, *Trichosporon* türleri, *Blastoschizomyces capitatus*
Kardiyovasküler Enfeksiyonlar	
Endokardit	*Candida* türleri, *Trichosporon* türleri, *Rhodotorula* türleri, *Aspergillus* türleri, diğer hiyalen hifomiçetler (örn., *Fusarium, Acremonium*), esmer küfler
Perikardit	*Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis/posadasii*
Santral Sinir Sistemi	
Menenjit	*Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* türleri, Zygomycetes (nadiren), *Coccidioides immitis/posadasii, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* (nadiren), *Rhodotorula* türleri, *Blastoschizomyces capitatus, Penicillium marneffei*
Beyin apsesi	*Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans, C. gattii, Aspergillus* türleri, Zygomycetes, *Scedosporium apiospermum, Trichosporon* türleri, *Trichoderma* türleri, esmer küfler (özellikle *Cladophialophora bantiana* ve *Bipolaris hawaiiensis*), endemik dimorfik mantarlar (nadiren)
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	
Yüzeyel ve kütanöz	Dermatofitler, *Candida* türleri, *Scytalidium* türleri, *Scopulariopsis* türleri, *Aspergillus* türleri, *Malassezia* türleri, *Paecilomyces lilacinus*

Devamı

Tablo 77–1. İnsan Hastalığıyla İlişkili Bulunan Mantarların Özeti—devamı

Etkilenen Sistemler	Patojenler
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	
Subkütanöz	Esmer küfler, *Fusarium* türleri, *Acremonium* türleri, *Scedosporium apiospermum, Sporothrix schenckii, Basidiobolus* türü, *Conidiobolus* türü
Yaralar (cerrahi veya travmatik)	*Candida* türleri, Zygomycetes, *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, *Trichosporon* türleri, *Rhodotorula* türleri, *Scedosporium prolificans*
Kütanöz nodüller (hematojen yoldan gelişenler)	*Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, Zygomycetes, *Cryptococcus neoformans, Trichosporon* türleri, *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii, Penicillium marneffei, Fusarium* türleri, *Acremonium* türleri, esmer küfler (nadiren), *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*
Kemik ve Eklem Enfeksiyonları	
Osteomiyelit	*Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii, Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* türleri, Zygomycetes, esmer küfler (miçetom), diğer hiyalen hifomiçetler (örn., *Scedosporium* türleri, *Trichosporon*), *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*
Artrit	*Coccidioides immitis/posadasii, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, esmer küfler (miçetom; nadiren), *Histoplasma capsulatum* (nadiren), *Paracoccidioides brasiliensis* (nadiren), *Sporothrix schenckii* (nadiren)
Diğer Enfeksiyonlar	
Protez eklem	*Candida* türleri, çok nadiren diğer mantarlar
Hematojen yayılım	*Candida* türleri, *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii, Cryptococcus neoformans, Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, *Trichosporon* türleri, *Malassezia* türleri, *Blastoschizomyces capitatus, Penicillium marneffei*, diğerleri (örn., nötropenik veya transplant hastalarında *Rhodotorula, Acremonium, Saccharomyces* türleri)

Kaynakça

Anaisse EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical Mycology. New York, Churchill Livingstone, 2003.

Chandler FW, Watts JC: Pathologic Diagnosis of Fungal Infections. Chicago, ASCP, 1987.

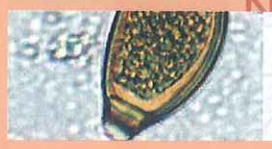
Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Murray PR, et al: Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

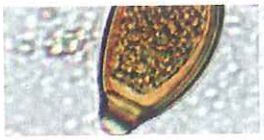
Pfaller MA, Diekema DJ: Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol 42:4419, 2004.

Pfaller MA, et al: Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. Clin Infect Dis 43(Suppl 1):S3, 2006.



KISIM VIII

Parazitoloji



78

Paraziter Hastalıkların Patogenezi

Çeviren: Özgür Koru

İnsan parazitleri arasında varolan geniş farklılık göz önünde bulundurulduğunda, protozoon ve helmint hastalıklarının patogenezinin oldukça farklılık göstermesi şaşılacak bir durum değildir. Farklı insan parazitleri, direkt patojenik mekanizmaları kapsamlı bir şekilde göstermekle birlikte, organizmaların birçoğu tek başlarına yüksek virulan özellik göstermezler veya konak içersinde çoğalma kabiliyetinde değildirler. Bundan dolayıdır ki çoğu parazit tarafından oluşturulan hastalığın derecesi, sonuçta edinilen organizmaların sayısı ve enfekte doz ile yakından ilişkilidir. Birçok bakteriyel ve viral enfeksiyonların aksine paraziter enfeksiyonlar sıklıkla kroniktir ve enfeksiyonlar aylar-yıllar sürer. Sürekli etkene maruz kalma, giderek artan parazit yükü ile sonuçlanır. Belirli bir organizma ile güçlü immün cevap oluşmuş enfeksiyonda, şüphesiz enfeksiyona bağlı hastalık tablosuna hatırı sayılır bir derecede immünopatolojik bulgular eklenmektedir.

Parazit patojenitesi söz konusu olduğunda akla gelen önemli faktörler Kutu 78-1 içinde listelenmiştir. Parazitler hemen hemen daima insan konakta ekzojendirler ve bundan dolayı parazitler anatomik bariyerlerin penetrasyonu veya ağız yolu ile vücuda girmek zorundadırlar. İnokulum boyutu ve etkileşim süresi bir organizmanın hastalığa neden olma potansiyelini önemli bir derecede etkilemektedir. Aynı şekilde, etkileşim yolu çoğu organizma için önem arz etmektedir. Örneğin *Entamoeba histolytica*'nın patojenik suşlarının sağlam deri ile teması hastalığa neden olması beklenmez iken ağız yolu ile alınmasından sonra şiddetli dizanteriye neden olabilir. Çoğu parazit aktiftir ve kendi başına insan konağını istila etme yeteneğine sahiptirler. Parazitler konağı invaze ettikleri zaman spesifik konak hücrelerine veya organlara, immun tespitten kaçmak, çoğalmak (çoğu protozoon ve bazı helmintler), dokuları tahrip eden toksik maddeleri üretmek ve konağın kendi immünolojik cevabına sekonder olarak hastalığa neden olmak için bağlanırlar (Kutu 78-1). Ek olarak, bazı parazitler sadece boyutlarından dolayı fiziksel olarak tıkanıklığa neden olarak organ ve dokulara zarar verirler. Bu bölümde parazit patojenitesi için önemli olan faktörler tartışılmakta, organizmalara ve her bir faktörle ilişkili hastalık proçeslerine örnekler verilmektedir.

Etkileşim ve Giriş

Çoğu enfeksiyon hastalıkları insan konağının normal florasının bir kısmında bulunan **endojen** organizmalar tarafından meydan getirilmektedir fakat bu durum protozoon ve helmintler tarafından oluşturulan hastalıklar için uyumlu değildir. Bu organizmalar, esas itibarıyla daima **ekzojen** kaynaklardan edinilir ve bunlar insan konak vücuduna giriş için çeşitli yollar geliştirmişlerdir. Girişin en sık rastlandığı şekil ağız yoluyla alınım veya deri veya diğer yüzeyler yoluyla direkt penetrasyondur (Tablo 78-1). Paraziter hastalıkların geçişi, insan ve hayvan atıkları ile oluşan çevresel kontaminasyon yoluyla daha kolay hale gelmektedir. Bu durum, fekal-oral yol ile geçen hastalıklar için çoğunlukla uygun olmakla birlikte aynı zamanda derinin larval penetrasyonuna bağlı strongilodiyaz ve kancalı kurt hastalıkları gibi helmint enfeksiyonları içinde uygunluk göstermektedir.

Çoğu paraziter hastalık **artropod** vektörlerin ısırması yoluyla oluşmaktadır. Bu şekilde hastalığın geçişi sıtma, tripanozomiyaz ve filariyaz gibi hastalıkların geniş yayılımı ile gösterildiği üzere olağanüstü etkilidir. Parazitlere örnek ve onların giriş yolları Tablo 78-1 içinde verilmiştir. Bu derleme ayrıntılı bir şekilde düşünülmemelidir, aksine bu liste çok sık görülen parazitlerden bazılarını ve onların vücut içine girişleri hakkında örnekler sunmaktadır.

Parazit ve konak arasında etkileşimin sonucunu tespit etmede diğer faktörler, **etkileşim** yolu ve **inokulum** miktarıdır. İnsan parazitlerinin çoğalıp, hayatlarını sürdürebildikleri doku ve organlar sınırlı sayıdadır. Örneğin çoğu intestinal protozoonlar ile basit deri teması hastalık ile sonuçlanmaz iken hastalık proçesinin başlatılabilmesi için organizmalar yutulmalıdır. Aynı şekilde organizmaların minimum miktarı enfeksiyonun oluşturulabilmesi için gereklidir. Bazı paraziter hastalıklar sadece birkaç organizmanın yutulması veya inokulasyonu yolu ile kazanılmasına rağmen genellikle büyük miktarlarda inokulum gereklidir. Bir birey, enfekte dişi sivrisineğin bir tek ısırması ile sıtmayı edinebilirken, insanlar içersinde amibiyaz gibi hastalıkların oluşturulması genellikle bol inokulum gereklidir.

Kutu 78-1. Parazit Patojenitesi İle İlişkili Faktörler

Enfektif doz ve etkileşim
Anatomik bariyerlerin penetrasyonu
Bağlanma
Çoğalma
Hücre ve doku hasarı
Bozma, kaçış ve konak savunmasının inaktivasyonu

Yapışma ve Çoğalma

Çoğu enfeksiyon konak dokulara organizmaların yapışması ile başlar ve bunu kolonizasyon oluşturmak için replikasyon takip eder. Bir parazitin yaşam döngüsü parazitin yaşamını sürdürebileceği konak içersinde doku ve organların tanımlandığı **doku tropizmlerine** ve türlere bağlıdır. Parazitin konak hücrelerine ve dokulara bağlanması kısmen nonspesifik olabilir. Bu bağlanma mekanik olarak veya ısıran ağız organelleri yardımı ile olabilir veya da bazı hücre tipleri üzerinde bulunan glikolipid reseptörleri, spesifik glikoproteinleri ve adezinler olarak bilinen parazit yüzeyindeki yapılar ile etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Parazitin yapışmasını kolaylaştıran spesifik yüzey yapıları, glikoforin A ve B gibi yüzey **glikoproteinleri**, kompleman reseptörleri, kompleman şelalesinin absorbe olmuş kompenentleri, fibronektin ve *N*-asetilglukozamin konjugatlarını içermektedir. İnsan parazitleri içersinde tanımlanan yapışma mekanizmalarından bazıları Tablo 78-2 içinde listelenmiştir.

E. histolytica, virulans içersinde **adezinlerin** önemini gösteren iyi bir modeldir. İnvaziv amibiazın patogenezinde kolon mukozal yüzeyine amiplerin yapışması, parazitin bağlanması, kolon epitelyumun lizisi, akut inflamatuar hücreler, konak hümoral ve hücresel immün bağışıklık mekanizmaları ile amibik trofozoitlere direnç bulunmaktadır. Kolonik musinlere, epitel hücrelerine ve lökositlere amibik yapışma galaktoz (gal) veya *N*-asetil-D-galaktozamin (GalNAc) ile inhibe edilebilir bir yüzey lektin tarafından sağlanmaktadır. Konak hücre yüzeylerindeki karbonhidratlar ile galaktoz-inhibe edilebilir yapışma lektinin bağlanması, *E. histolytica* trofozoitlerinin sitolitik aktivitelerini ortaya koymaları için gereklidir. Galaktoz-inhibe edilebilir yapışma lektinin varlığı, *E. histolytica*'nın patojenik ile nonpatojenik suşlarının ayrımında ayırt edici bir özelliktir.

Çeşitli bağlanma mekanizmaları, spesifik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, **Duffy kan grubu antijenleri** *Plasmodium vivax* için bir bağlanma bölgesi olarak rol oynamaktadır. Batı Afrikalıların çoğunda, Avrupalılara göre kırmızı kan hücreleri Duffy antijeni yönünden eksiktir. Bundan dolayı, *P. vivax*'dan kaynaklanan sıtma Batı Afrika'da hemen hemen bilinmemektedir. Parazitlerin fiziksel yapıları, konak hücrelerine bağlanmayı kolaylaştırmak için yapışma molekülleri ile birlikte rol oynayabilir. *G. lamblia*, kavrayıcı veya emici benzeri mekanizma ile intestinal epitele tutunmak için ventral diskini kullanan bir protozoan parazittir. Ayrıca son tanımlanan iki adezin, tripsin-etkin *G. lamblia* lektin (taglin) ve *G. lamblia* yapışma molekül-1 (GLAM-1) enterositlere bağlanmada önemli rol oynayabilir. İntestinal yüzey ile parazit arasında ilk kontağın parazit yüzeyinin her yerine dağılmış taglin tarafından kolaylaştırıldığına inanılmaktadır. Disk-spesifik GLAM-1, enterosit yüzeyine diskin afinitif olarak bağlanmasından sorumludur.

Spesifik hücre veya doku tipine bağlanmadan sonra parazit, enfeksiyonun oluşmasında bir sonraki basamak olarak çoğalmaya gidebilir. Çoğu protozoon parazit insan konağı içersinde hücre içi veya hücre dışı olarak çoğalmakta iken, insanlarda enfeksiyon oluşturabilme kabiliyetindeki helmintlerde genellikle çoğalma görülmez.

Ayrıca ısı, parazitlerin konağı enfekte etme ve hastalık oluşturma kabiliyetinde önemli bir rol oynayabilir. Bu durum *Leishmania* türleri tarafından oldukça güzel gösterilmiştir. *Leishmania donovani* 37°C'de iyi bir şekilde replike olur ve kemik iliği, karaciğer ve dalağı tutarak iç organ leyşmanyazisine neden olmaktadır. Buna karşın *L. tropica* 25-30°C'de etkin olarak artarken 37°C'de zayıf olarak çoğalır ve derin dokuları etkilemeden deride enfeksiyona neden olmaktadır.

Tablo 78-1. Parazit Giriş Yolları

Yol	Örnekler
Ağız yolu	*Giardia* türleri, *E. histolytica*, *Cryptosporidium* türleri, sestodlar, nematodlar
Direkt penetrasyon	
Artropod ısırması	Sıtma, *Babesia* türleri, filarya, *Leishmania* türleri, tripanozomlar
Transplasental penetrasyon	*Toxoplasma gondii*
Organizmanın direkt olarak penetrasyonu	Kancalı kurt, *Strongyloides* türleri, şistozomlar

Hücre ve Doku Hasarı

Bazı mikroorganizmalar lokalize olarak çoğalma ve etkin mikrobiyal **toksinlerini** işleyerek hastalığa neden olmasına rağmen, çoğu organizma hastalık proçesini daha sonra çoğaldığı ve tahrip ettiği steril dokuyu invazyon ile başlatırlar. Parazitik protozoa ve helmintlerin genellikle antraks ve botulinum toksinleri gibi klasik bakteriyel toksinlerle benzer güçlü toksinler ürettiği bilinmemektedir. Bununla birlikte paraziter hastalık toksik ürünlerin işlenmesi, mekanik doku hasarının ve immünopatolojik reaksiyonların meydana gelmesi ile oluşabilir (Tablo 78-3).

Çok sayıda araştırmacı parazitik protozoonlar tarafından işlenen toksik ürünlerin en azından patolojinin bazı yönlerinden

Tablo 78-2. Paraziter Yapışma Mekanizmalarına Örnekler

Organizma	Hastalık	Hedef	Bağlanma Mekanizması ve Reseptör
Plasmodium vivax	Sıtma	Kırmızı kan hücresi	Merozoit (kompleman dışı-aracılıklı bağlanma), Duffy antijen
Plasmodium falciparum	Sıtma	Kırmızı kan hücresi	Merozoit ve glikoforin A ve B
Babesia türleri	Babezyoz	Kırmızı kan hücresi	Kompleman-aracılı C3b reseptör
Giardia lamblia	İshal	Duodenum ve jejunum epiteli	Tripsin-etkin *G. lamblia* lektin ve mannoz-6-fosfat. Disk üzerinde *G. lamblia* yapışma molekülü-1
Entamoeba histolytica	Dizanteri	Kolon epitelyumu	Lektin ve *N*-asetilglukozamin konjugatları
Trypanosoma cruzi	Chagas hastalığı	Fibroblast	Penetrin, fibronektin ve fibronektin reseptörü
Leishmania major	Leyşmanyaz	Makrofaj	Absorbe olmuş C3bi ve CR3
Leishmania mexicana	Leyşmanyaz	Makrofaj	Yüzey glikoproteini (gp63) ve CR2
Necator americanus *Ancylostoma duodenale*	Kancalı kurt	İnce bağırsak epitelyum	Mekanik olarak ve ısıran ağız organelleri

Tablo 78-3. Paraziter Hastalıklar İçinde Bazı Patolojik Mekanizmalar

Mekanizma	Örnekler
Toksik Parazit Ürünleri	
Hidrolitik enzimler, proteinazlar, kollajenaz, elastaz	Şistozomlar (serkarya), *Strongyloides* türleri, kancalı kurt, *Entamoeba histolytica*, Afrika tripanozomları, *Plasmodium falciparum*
Amibik iyonofor	*E. histolytica*
Endotoksinler	Afrika tripanozomları, *Plasmodium falciparum*
İndol katabolitleri	Tripanozomlar
Mekanik Doku Hasarı	
İç organların blokajı	*Ascaris* türleri, sestodlar, şistozomlar, filarya
Basınç atrofisi	*Echinococcus* türleri, *Cysticercus* türleri
Dokulara göç	Helmintik larva
İmmünopatoloji	
Hipersensitivite	Bak Tablo 78-4
Otoimmünite	Bak Tablo 78-4
Protein kaybına neden olan enteropatiler	Kancalı kurt, sestod, *Giardia* türleri, *Strongyloides* türleri
Metaplastik değişiklikler	*Opisthorchis* türleri (karaciğer trematodları), şistozomlar

sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (bak Tablo 78-3). **Proteazlar** ve **fosfolipazlar** sekrete edilebilir ve bu enzimler konak hücre tahribatına, inflamatuar yanıta ve tüm doku patolojisine neden olabilir. Örneğin, *E. histolytica*, epitel bazal membranın, hücre-bağlayan proteinlerin, bozulan epitel hücre katmanlarını aşındıran proteinazları üretir.

Buna ek olarak, amipler fosfolipazları ve bir iyonofor-benzeri protein üreterek konak dokuları için toksik olan nötrofil içeriklerinin salınım ile sonuçlanan konak yanıt nötrofillerini lize eder. Belirli proteinazların ekspresyonu *E. histolytica*'nın suş virulansını kısmi olarak arttırır. Protozoon parazitlerin aksine helmint enfeksiyonlarının patojenik akıbeti, parazitlerin yaşam süresi, hareketleri ve boyutları ile yakından ilişkilidir. Konak, uzun-dönem hasar ve immün stimülasyona uğramasının yanı sıra büyük yabancı cisimcikler tarafından işgal edilmiş olmasının fiziksel sonuçlarına maruz kalmaktadır. Helmintik parazitlerden kaynaklanan direkt olarak hasarın en belirgin belirtileri, büyüyen parazitler tarafından basınç etkisi ve iç organların mekanik olarak blokajından kaynaklanmaktadır. Büyük erişkin *Ascaris* organizmaları ince bağırsağı ve safra kanallarını fiziksel olarak tıkayabilir. Benzer şekilde elefantiyaz ile sonuçlanan lenf akımının blokajı lenfatik sistem içersinde erişkin *Wuchereria* organizmalarının varlığı ile ilişkilidir. Sistiserkozun nörolojik olarak bazı klinik belirtileri gözlerde ve santral sinir sisteminde (SSS) *Taenia solium*'un yavaş olarak büyüyen larval kistleri tarafından uygulanan basınca bağlıdır. Deri, akciğerler, karaciğer, ince bağırsaklar, gözler ve SSS gibi vücut dokuları arasından helmintlerin göçü (genellikle larval formlar) doğrudan dokularda hasara yol açabilir ve hipersensitivite reaksiyonlarını başlatabilir.

Tablo 78-4. Paraziter Hastalıklarda İmmünopatolojik Reaksiyonlar

Reaksiyon	Mekanizma	Sonuç	Örnek
Tip 1: anafilaktik	Antijen + çoğu hücreye bağlanan immünoglobulin E: histamin salınımı	Anafilaktik şok; bronkospazm; lokal inflamasyon	Helmint enfeksiyonu, Afrika tripanozomiyazı
Tip 2: sitotoksik	Antikor + hücre yüzeyindeki antijen: kompleman aktivasyonu veya antikor-bağımlı hücresel sitotoksitite	Hücre-kaynaklı mikrobiyal antijenlerin lizisi	*Trypanosoma cruzi* enfeksiyonu
Tip 3: İmmün kompleks	Antikor + ekstrasellüler antijen kompleksi	İnflamasyon ve doku hasarı; glomerüller, eklemler, deri damarları, içersinde kompleks birikimi, glomerülonefrit ve vaskülit	Sıtma, şistozomiyaz, tripanozomiyaz
Tip 4: Hücre-aracılıklı (gecikmiş)	Antijen ile sensitize olmuş T-hücre reaksiyonu, lenfokinlerin serbest kalması, tetiklenen sitotoksitite	İnflamasyon, mononüklear akümülasyon, makrofaj aktivasyonu, doku hasarı	Leyşmanyaz, şistozomiyaz, tripanozomiyaz

Mims C, et al; Mims Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. London Academic, 1995'den modifiye edilmiştir.

Çoğu enfeksiyöz ajanda olduğu gibi, paraziter hastalıkların klinik belirtileri sadece parazit tarafından mekanik ve kimyasal olarak oluşturulan doku hasarına bağlı değildir aynı zamanda parazit varlığında oluşan konak yanıtına da bağlıdır. Protozoon ve helmint hastalıkları içersinde hücresel hipersensitivite gözlenmektedir (Tablo 78-4). Bir paraziter enfeksiyon süresince, aktive olmuş hücrelerden sitokinler, lenfokinler gibi konak hücre ürünleri salınır. Bu mediatörler, diğer hücrelerin aksiyonlarını etkiler ve parazit enfeksiyonlarının patogenezine doğrudan katkıda bulanabilirler. **İmmunopatolojik reaksiyonlar** akut anafilaktik reaksiyonlardan, hücre-aracılıklı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarına kadar uzanabilir (bak Tablo 78-4). Çoğu parazit uzun ömürlü olması, dokular içersinde fonksiyonel değişiklikler oluşturan birçok inflamatuar değişiminde geriye dönüşümsüz olacağı anlamını taşımaktadır. Kronik şistosomiyazda ürogenital sistemde ve karaciğer disfonksiyona yol açan geniş fibrosis, karaciğer yaprak solucanları varlığında sekonder olarak oluşan safra kanallarının hiperplazisi buna örnek olarak verilebilir. Deri, akciğerler, karaciğer, ince bağırsaklar, gözler ve SSS gibi vücut dokuları arasından helmintlerin göçü, bu yapılar içersinde immün-aracılı inflamatuar değişiklikleri beraberinde getirir. Son olarak, *Opisthorchis sinensis* ve *Schistosoma haematobium* gibi parazitlerin çevresindeki kronik inflamatuar değişikliklerin, sırasıyla safra kanalları ve mesane içersinde karsinamatöz değişikliklerin başlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bozan, Kaçış, Konak Savunmasının İnaktivasyonu

Hücre ve doku harabiyet süreci sıklıkla klinik hastalıkların başlangıcı için yeterli olmakla birlikte, hastalık proçesinin sürdürülebilmesi için parazitin konağın immün savunma sisteminden kaçması gerekmektedir. Diğer organizmalara benzer olarak, parazitler hümoral ve hücre-aracılı immün yanıta neden olabilirler. Fakat parazitler bu savunma mekanizmalarından kaçma veya engelleme konusunda özellikle yeteneklidirler (Tablo 78-5).

Organizmalar, Afrika tripanozomlarında gözlemlendiği gibi antijenik ekspresyonu değiştirebilirler. Bu organizmaların glikokaliksleri içersindeki antijenlerin eksperesyonunun hızlı değişimi, yeni bir hümoral yanıt sergileyen konakta her zaman ortaya çıkabilir. Benzer değişiklikler *Plasmodium*, *Babesia* ve *Giardia* türlerinde de gözlemlenmiştir. Bazı organizmalar, konak tarafından immün tanımlanmayı önleyen, konak antijenlerini **taklit eden** antijenleri üretebilirler veya antijenik bölgeye gizleyen (**maskeleyen**) konak moleküllerini kazanabilirler.

Çoğu protozoan parazit konak içersinde bir hücre içi yerleşim üstlenmekle immün yanıttan kaçar. Makrofajlar içersinde bulunan organizmalar, intrasellüler ölümden kaçmak için birçok mekanizma geliştirmişlerdir. Bunlar fagolizozomal füzyonun önlenmesi, lizozomal enzimlerle etkileşim sonrası öldürülmeye direnç ve sitoplazma içersindeki fagozomdan fagosite edilmiş hücrelerin, organizmaların çoğalması ile kaçışı gibi mekanizmları içermektedir (bak Tablo 78-5). Konağın immunosupresyonu sıklıkla paraziter enfeksiyonların seyri esnasında gözlemlenmektedir.

İmmünosupresyon çeşitli parazit ve parazit dışı antijenlere yanıtı kapsayan parazite spesifik veya yaygın olabilir. Ortaya konulan mekanizmalar, aşırı antijen yüklenmesi, antijenik yarışma, supresör hücrelerin indüksiyonu ve lenfosit–spesifik supresör faktörlerin üretimidir. Ayrıca *Schistosoma mansoni* gibi belirli helmintler immünglobulinleri parçalayan proteinazları üretebilir.

Tablo 78-5. Mikrobiyal İnterferans veya İmmün Savunmaların İptali

İnterferans veya kaçınmanın tipi	Mekanizma	Örnekler
Antijenik değişim	Konak içinde yüzey antijenlerinin değişimi	Africa tripanozomları, *Plasmodium* türleri, *Babesia* türleri, *Giardia* türleri
Moleküler taklit	Konak antijenlerini taklit eden mikrobiyal antijenler, zayıf antikor cevabına yol açma	*Plasmodium* türleri, tripanozomlar, şistozomlar
Antijenik bölgenin kamuflajı (maskeleme)	Konak moleküllerini örtme ile kazanım	Hidatik kist, filarya, şistozomlar, tripanozomlar
Hücreiçi lokasyon	Konak hücre yüzeyi üzerindeki mikrobiyal antijen sergilenmesindeki hata, aksaklık, başarısızlık Fagolizosomal füzyonun inhibisyonu Müteakip replikasyon ile sitoplazma içersindeki fagozomdan kaçış	*Plasmodium* türleri (eritrosit), tripanozomlar, *Leishmania* türleri, *Toxoplasma* türleri *Toxoplasma* türleri *Leishmania* türleri, *Trypanosoma cruzi*
İmmünosupresyon	Parazit-spesifik B ve T-hücre yanıtlarinin baskılanması İmmünglobulinlerin parçalanması	Tripanozomlar, *Plasmodium* türleri Şistozomlar

Olgu Çalışması ve Sorular

1. İnsan konağı içine parazitlerin girişinin en sık şekli nedir?
2. Parazit ile konak arasındaki ilişkinin sonucunun tespit edilmesindeki iki faktörün ismi nedir?
3. Bir parazitin virulansı ile doğrudan ilişkili olan adezine bir örnek veriniz.
4. Paraziter hastalıklar içinde önemli olduğu düşünülen üç patolojik mekanizmanın ismi nedir?
5. Parazitler immünolojik arınıma nasıl direnç gösterebilir? Her bir mekanizma için en az bir örnek veriniz.
6. Paraziter hastalıklarda ortaya çıkan immunopatolojik reaksiyonların dört tipinin isim ve her biri için örnekler veriniz.

Kaynakça

Choi BI, Han JK, Hong ST, Lee KH: Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: Etiologic relationship and imaging diagnosis. Clin Microbiol Rev 17:540-552, 2004.

Clark IA, et al: Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions. Clin Microbiol Rev 17:509-539, 2004.

Conway DJ: Molecular epidemiology of malaria. Clin Microbiol Rev 20:188-204, 2007.

Cunningham MW, Fujinami RS: Molecular Mimicry, Microbes, and Autoimmunity. Washington, DC, ASM Press, 2000.

Espinosa-Cantellano M, Martinez-Palomo A: Pathogenesis of intestinal amebiasis: From molecules to disease. Clin Microbiol Rev 13:318-331, 2000.

Girones N, Cuervo H, Fresno M: *Trypanosoma cruzi*-induced molecular mimicry and Chagas disease (Curr Top Microbiol Immunol, vol 296). Berlin, Springer-Verlag, 2005.

Graczyk TK, Knight R, Tamang L: Mechanical transmission of human protozoan parasites by insects. Clin Microbiol Rev 18:128-132, 2005.

Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, et al: Hookworm infection. N Engl J Med 351:799-807, 2004.

79

Parazit Hastalıkların Laboratuvar Tanısı

Çeviren: Ayşegül Taylan Özkan

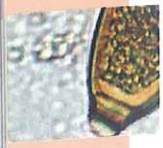
Özellikle endemik olmayan yerlerde, parazit hastalıklarının tanısı oldukça zordur. Parazit hastalıklarının kliniği, hekimin bu olasılığı aklına getirmesi için nadiren özgündür ve rutin laboratuvar testleri de nadiren yararlıdır. Her ne kadar periferik eozinofili genellikle parazit hastalıkların tanısında iyi bir gösterge olarak bilinmekteyse de, bu fenomen yalnızca helmint enfeksiyonlarında karakteristiktir, hatta sıklıkla bu tür olgularda bile bulunmaz. Bu nedenle hekim şüpheci olmalı ve paraziter hastalık olasılığını arttıran seyahat, gıda tüketimi, transfüzyon ve sosyoekonomik durumla ilgili detaylı öyküye güvenmelidir. Doğru tanı için gerekenler; (1) Hekimin paraziter enfeksiyon olasılığını düşünmesi; (2) Uygun örneklerin toplanması ve laboratuvara zamanında ulaştırılması; (3) Laboratuvarın etiyolojik ajanın bulunması ve tanımlanması için uygun prosedürleri ehil olarak gerçekleştirilmesi; (4) Laboratuvar sonuçlarının etkili bir iletişimle hekime iletilmesi; (5) Hekimin sonuçları doğru bir şekilde yorumlaması ve hastanın iyileşmesi için kullanmasıdır. İlaveten, birçok paraziter hastalıkta uygun testlerin seçimi ve yorumlanması, parazitin **yaşam döngüsü** yanı sıra insandaki hastalık sürecinin **patogenezinin** anlaşılmasına dayanmaktadır.

Parazit hastalıklarının tanısında çok sayıda yöntem tanımlanmıştır (Kutu 79-1). Bazıları çok farklı parazitler için yararlı iken, diğerleri bir veya birkaç parazitin tanısında faydalıdır. Tanısal klinik mikrobiyolojinin temel taşı kültürde etken patojenin izolasyonu ise de paraziter hastalıkların tanısı neredeyse tamamen klinik materyallerdeki parazitlerin morfolojik (genellikle miroskobik) olarak saptanması ile başarılır. Bazen, spesifik antikor yanıtının (serodiagnoz) gösterimi tanı konulmasına yardımcıdır. Serum, idrar veya dışkıda parazit antijenlerinin saptanması artık belirli organizmalarla oluşan enfeksiyonların tanısının hızlı ve hassas olmasını sağlar. Bunun gibi nükleik asit tabanlı analizlerin gelişimi enfekte hastaların kan, dışkı, idrar, balgam ve doku biyopsisi gibi biyolojik örneklerinde bir dizi parazitin saptanması ve ayrımında mükemmel sonuçlar sağlayabilir. Genel olarak bir laboratuvar için nadir ve verimsiz yapılan bir sürü testi yapmaktansa usulünce uygulanan sınırlı sayıdaki testleri sunmak daha iyidir.

Bu bölümde bir çok paraziter enfeksiyonunun tanısı için gerekli örnek toplama ve işleme prensipleri genel olarak tanımlanmıştır. Burada tanımlanmış ve diğer genel prosedürler ve bunların kısıtlılıkları ile ilgili özel detaylara kaynakçada listelenen çeşitli referans metinlerden ulaşılabilir.

Tanıya Yardımcı Olarak Parazitlerin Yaşam Döngüsü

Parazitler tek veya çok konaklı karmaşık yaşam döngülerine sahip olabilirler. Paraziter organizmaların yaşam döngülerinin anlaşılması, birçok paraziter hastalığın coğrafi dağılımı, bulaşımı, patogenezindeki önemli özelliklerin anlaşılması için anahtardır. Parazitlerin yaşam döngüleri sıklıkla tanı için de yararlı ipuçları sağlar. Örneğin, insanları enfekte eden filaryaların yaşam döngüsünde, *Wuchereria bancrofti* gibi belli türler **"nokturnal periyodisite"**ye sahip olup mikrofilaryaların büyük bir çoğunluğu gece periferal kanda bulunur. Bu tür hastalardan kan örneği gündüz saatlerinde alındığında mikrofilaryaların saptanması başarısız iken, akşam 10 ile sabah 4 arasında toplanan kan örnekleri birçok mikrofilaryayı gösterebilir. Aynı şekilde barsak lümeninde yaşayan *Ascaris lumbricoides* ve çengelli kurt gibi intestinal nematodlar çok fazla sayıda yumurta ürettiklerinden enfekte hastaların dışkılarında kolaylıkla saptanabilirler. Aksine *Strongyloides stercoralis* gibi diğer bazı bağırsak parazitleri, yumurtalarını bağırsak lümenine bırakacakları yere duvarına bırakırlar. Bunun sonucunda dışkı incelemesinde nadiren yumurtalar görülür; parazitologlar tanı koymak için larva varlığı açısından uyanık olmalıdırlar. Son olarak, parazitler klinik belirtilere neden oldukları zaman, tanı koyduracak formları



Kutu 79-1. Parazitik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

- Makroskobik inceleme
- Mikroskobik inceleme
  - Direkt bakı
  - Kalıcı boyalar
  - Dışkı çoklaştırma
- Serolojik inceleme
  - Antikor cevabı
  - Antijen saptanması
- Nükleik asit hibridizasyonu
  - Prob ve amplifikasyon teknikleri
  - Saptama
  - Tanımlama
- Kültür
- Hayvan inokülasyonu
- Ksenodiagnoz

alışıldık yerinde olmayabilirler. Örnek olarak bazı intestinal nematod enfeksiyonlarında, karakteristik yumurtaların dışkıda görülmesinden haftalar önce larvaların dokular boyunca **göçü** yoğun semptomatolojiye yol açabilir.

Genel Tanısal Yaklaşımlar

Uygun örnek toplanması, örneklerin sayısı ve zamanlaması, laboratuvara zamanında ulaşımı, deneyimli mikroskopistler tarafından tam incelenmesinin önemi göz ardı edilemez. Çünkü parazitolojik inceleme ve tanımlamanın büyük bir kısmı, tamamen organizmaların morfolojik özelliklerinin tanınmasına dayanır. Parazitin morfolojik görünümünü bozan veya değiştiren her hangi bir durum hatalı tanımlamaya veya tanı konulamamasına yol açar. Daha önce belirtildiği ve Kutu 79-1'deki gibi bazı parazitlerin saptanması ve tanımlanmasında mikroskopinin alternatifleri bulunmaktadır. Her ne kadar bu testler (örn; antijen saptama, nükleik asit amlifikasyonu/saptanması) günümüzde yaygın değilse de gelecekte yaygın bir şekilde uygulanır hale geleceklerdir. Bu testler paraziter hastalıklar için daha hızlı, özgün ve özgül tanı sözü vermektedirler. Bu tanı seçenekleri, parazitolojik tanıda yeterliliği kısıtlı laboratuvarların belli paraziter hastalıklar için tanı testleri sunmalarını sağlayarak birçok laboratuvarın test kapasitesini arttırabilir. Belirli parazit enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan ve kullanılmayan testler ve toplanacak örneklerin listesi Tablo 79-1'de verilmiştir.

İntestinal ve Ürogenital Sistemin Paraziter Enfeksiyonları

Protozoa ve helmintler insanların intestinal ve ürogenital yollarını kolonize veya enfekte edebilirler. En yaygın olarak bu parazitler amipler, flajellalar veya nematodlardır (Tablo 79-2). Buna karşın trematodlar, sestodlar, kirpikliler, koksidiyan veya mikrosiporidyan parazitler de sayılabilir.

İntestinal ve ürogenital enfeksiyonlarda basit direkt inceleme veya boyalı yaymalar genellikle yeterli değildir. Aralıklı olarak ve dalgalanan sayılarda atılan organizmaların saptanmasını optimize etmek için, sıklıkla örnek toplama ve incelemenin tekrarlanması gereklidir. Az sayıdaki yumurta (kurtların) veya kistlerin (protozoaların) saptanması için çöktürme veya yüzdürme teknikleriyle örneklerin çoklaştırılması gerekebilir.

Bazen dışkı ve idrardan başka örnekler de incelenmelidir (bakınız Tablo 79-1). *Giardia lamblia* ve *S. stercoralis* gibi ince bağırsak patojenlerinin optimal olarak saptanması için duodenal mayinin aspirasyonu hatta ince bağırsak biyopsisi gerekebilir. Bunun gibi *Entamoeba histolytica* ve *Schistosoma mansoni* gibi kolon parazitlerinin araştırılması için, mukozal lezyonların aspirasyonu veya biyopsisinin eşlik ettiği proktoskopi ve sigmoidoskopi incelemelerine ihtiyaç duyulabilir. Perianal dokunun örneklenmesi *Enterobius vermicularis* (kılkurdu) veya *Taenia* türlerinin (halkalı solucan-şerit) saptanmasında son derece anlamlıdır.

Dışkı Örneklerinin Toplanması

Hastalar, klinisyenler ve laboratuvar personeli örnek toplanması ve muamelesi hakkında tam olarak talimatlara uymalıdır. Dışkı örnekleri temiz, geniş ağızlı, yeterli nemi sağlayacak ve koruyacak sıkıca kapanan kapaklı sızdırmaz kaplara toplanmalıdır. Örnekler su, toprak veya idrar ile bulaşmamalıdır, çünkü su ve toprak serbest yaşayan canlılar içerebildiğinden yanlışlıkla insan paraziti sanılmasına neden olabilirler. İdrar hareketli trofozoitleri tahrip edebilir ve helmint yumurtalarının açılmasına yol açabilir. Dışkı örnekleri baryum, bizmut veya mineral yağ, antibiyotik, antimalaryal olan ilaç tedavilerini veya diğer kimyasal substansları içermemelidir. Çünkü bu tür örnekler intestinal parazitlerin saptanmasını zorlaştırır. Örnek toplanması, baryumun temizlenmesini sağlamak için 5-10 gün ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerden sonra bağırsak parazitlerinin ilacın toksik (fakat tedavi edici olmayan) etkilerinden kurtulmalarını sağlamak için en az 2 hafta ertelenmelidir.

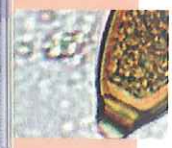
Organizmalar normal pasajla çıkan dışkı örneklerinde saptanamadığında müshille alınan örnekler kullanılabilirse de, yalnızca belirli purgatifler (sodyum sülfat ve tamponlu sodyum bifosfat [fosfo-soda]) başarılıdır. Normal pasajla çıkan örneklerin serisi yerine ya da bunlara ilave olarak bir seri purgatifli örnek incelenebilir.

Koruyucuda bulunmayan şekilli dışkılar, pasajdan sonra 2 saat içinde laboratuvara ulaşmalıdır. Eğer dışkı sulu ise trofozoit içermesi daha olası olduğundan 30 dakikada inceleme için laboratuvara varmalıdır. Yumuşak ve gevşek dışkılar pasajdan sonra 1 saat içinde incelenmelidir. Eğer tavsiye edilen sınırlar içerisinde incelemek mümkün değilse, tüm taze dışkı örnekleri

Tablo 79-1. Bazı Parazit Enfeksiyonları için Uygun Vücut Bölgesi, Örnek Toplama ve Tanısal İşlemler

Enfektif Organizma	Örnek Seçenekleri	Toplama Yöntemleri	Tanı İşlemi
Kan			
Plasmodium türleri, *Babesia* türleri, filarya, *Leishmania, Toxoplasma, Trypanosoma* türleri	Tam kan, antikoagülansız	Venöz kan	Mikroskobik inceleme (Giemsa boyama) ya da akridin oranj ile fluoresan boyama Kalın damla İnce yayma Kan konsantrasyonu (filarya) Seroloji Antikor Antijen PCR
Kemik İliği			
Leishmania türleri, *Trypanosoma cruzi*	Aspirat Serum	Steril Venöz kan	Mikroskobik inceleme (Giemsa boyama) Kültür Seroloji (antikor) PCR
Santral Sinir Sistemi			
Acanthamoeba türleri, *Naeglaria* türleri, tripanazomlar, *Toxoplasma gondii*	Omurilik sıvısı Serum	Steril Venöz kan	Mikroskobik inceleme Direkt bakı Kalıcı boyama Kültür Seroloji (antikor) PCR
Kutanöz Ülserler			
Leishmania türleri, *Acanthamoeba* türleri	Aspirat Biyopsi Serum	Steril ilaveten smear Steril, histoloji için nonsteril Venöz kan	Mikroskobik inceleme (Giemsa boyama) Kültür Seroloji (antikor) PCR
Göz			
Acanthamoeba türleri, *Loa loa*	Korneal kazıntı Korneal biyopsi	Steril serum fizyolojik (SF), havada kurumuş sürüntü Steril serum fizyolojik	Mikroskobik inceleme Direkt bakı Kalıcı boyama Kültür
Bağırsak boşluğu			
Entamoeba histolytica	Taze dışkı Prezervatifte dışkı Sigmoidoskopi materyali Serum	Sızdırmaz kap Formalin, PVA Taze, PVA Schaudinn yayma Venöz kan	Mikroskobik inceleme Direkt bakı Kalıcı boyama Seroloji Antijen (dışkı) Antikor (serum) Kültür PCR
Giardia türleri	Taze dışkı Prezervatifte dışkı Duedonal mayi	Sızdırmaz kap Formalin, PVA Entero-test veya aspirat	Mikroskobik inceleme Direkt bakı Kalıcı boyama Antijen IFA EIA Kültür
Cryptosporidium türleri	Taze dışkı Prezervatifte dışkı Biyopsi	Sızdırmaz kap Formalin, PVA Serum fizyolojik	Mikroskobik inceleme (asit-fast) Antijen IFA EIA

Devamı



Tablo 79-1. Bazı Parazit Enfeksiyonları için Uygun Vücut Bölgesi, Örnek Toplama ve Tanısal İşlemler—devamı

Enfektif Organizma	Örnek Seçenekleri	Toplama Yöntemleri	Tanı İşlemi
Microsporidia	Taze dışkı Prezervatifte dışkı Duedonal mayi Biyopsi	Sızdırmaz kap Formalin, PVA Aspirat Serum fizyolojik	Mikroskobik inceleme Giemsa boyama Gram boyama Kromotrop boyama
Kıl kurdu	Anal bası yayması	Selofan bant	Makroskopik inceleme Mikroskobik inceleme (yumurtalar)
Helmintler	Taze dışkı Prezervatifte dışkı Serum	Sızdırmaz kap Formalin, PVA Venöz kan	Makroskopik inceleme (erişkinler) Mikroskobik inceleme (larva ve yumurtalar) Seroloji (antikor) Kültür (strongyloides)
Karaciğer, Dalak			
E. histolytica, Leishmania türleri	Aspirat Biyopsi Serum	Steril, dört ayrı alikota toplanmış (karaciğer) Steril, histoloji için nonsteril Venöz kan	Mikroskobik inceleme Direkt bakı Kalıcı boyama Seroloji Antijen Antikor Kültür
Akciğer			
Nadiren; amipler (*E. histolytica*), trematodlar (*P. westermani*), larva (*S. stercoralis*) veya sestod çengelleri	Balgam Lavaj Transbronşial aspirat Fırça biyopsisi Açık akciğer biyopsisi	İndüklenmiş, prezervatifsiz Prezervatifsiz Havada kurumuş yayma Yukarıdakilerle aynı Taze ezilmiş preparat; histoloji için nonsteril	Mikroskobik inceleme Giemsa boyama Gram boyama Hematoksilen eozin Antijen IFA EIA Serum (antikor)
Kas			
Trichinella spiralis, *Trypanosoma cruzi*	Biyopsi Serum	Histoloji için nonsteril Venöz kan	Mikroskobik inceleme (kalıcı boyama) Seroloji Antijen Antikor
Deri			
Onchocerca volvulus, Leishmania türleri Kutanöz larva migrans	Kazıntı Deri biyopsisi Biyopsi Serum	Aseptik, smear veya viyal Prezervatifsiz Histoloji için nonsteril Venöz kan	Mikroskobik inceleme Direkt bakı Kalıcı boyama Seroloji (antikor) Kültür (*Leishmania* türleri)
Ürogenital Sistem			
Trichomonas vaginalis	Vajinal akıntı Prostat sekresyonu Üretral akıntı	SF swab, kültür besiyeri Yukarıdaki ile aynı	Mikroskobik inceleme Direkt bakı Kalıcı boyama Antijen (IFA) Kültür (*T. vaginalis*) Seroloji (antikor) Nükleik asit probları (*T. vaginalis*)
Schistosoma haematobium	İdrar Biyopsi	Tek prezervatifsiz örnek Histoloji için nonsteril	Mikroskobik inceleme

EIA: Enzim immunoassay; IFA: Immuno fluoresan assay; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; PVA: polivinil alkol.

Tablo 79-2. ABD Laboratuvarlarında En Çok Saptanan Parazitler

Organizma	Total Pozitif Örnekler İçinde % (n=2453)
Giardia lamblia	37
Blastocystis hominis	27
Cryptosporidium parvum	10
Dientamoeba fragilis	5
Entamoeba histolytica/E. dispar	5
Ascaris lumbricoides	4
Trichuris trichiura	2
Çengelli kurt	2
Enterobius vermicularis	2
Strongyloides stercoralis	2
Hymenolepis nana	1
Isospora türleri	<1
Microsporidia	<1
Clonorchis/Opisthorchis türleri	<1
Diğer helmintler	1

Veri Valenstein ve ark.'dan derlenmiştir: The use and abuse of routine stool microbiology: A College of American Pathologists Q-Probes study of 601 institutions. Arch Pathol Lab Med 120:206-211, 1996: Amin OM: seasonal prevalance of intestinal parasites in the United States during 2000. Am J Trop Med Hyg 66: 799-803, 2002.

%10 formalin, polivinil alkol (PVA), mertiolat-iyodin-formalin (MIF) veya sodyum asetat formalin (SAF) gibi koruyucular içerisine konmalıdır. Dışkı örnekleri 4 °C'de saklanabilirler fakat inkübe edilmemeli veya dondurulmamalıdırlar.

İntestinal parazitleri belirlemek için gereksinilen örnek sayısı verilen örneğin kalitesine, yapılan incelemenin doğruluğuna, enfeksiyonun şiddetine ve incelemenin hangi amaçla yapıldığına bağlı olarak değişir. Eğer hekim yalnızca helmint olup olmadığının saptanmasıyla ilgileniyorsa konsantrasyon yöntemlerinin kullanılması halinde bir ya da iki inceleme yeterli olabilir. Rutin paraziter inceleme için toplam üç dışkı örneği tavsiye edilir. Tekniklerin kombinasyonuyla üç örneğin incelenmesi, enfeksiyonların %99'undan fazlasının saptanmasını sağlar. Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen bir araştırmada enfekte insanların %100'ünün saptanması için üç örneğin incelenmesinin gerekli olduğu bulunmuştur (Tablo 79-3).

Bu, aynı hastadan aynı gün içinde toplanan farklı örnekler için geçerli değildir. Ardışık günlerde toplanan üç örnek de tavsiye edilmemektedir. Üç örnek serisi 10 günden fazla olmayan bir zaman dilimi içerisinde toplanmalıdır. Birçok parazit dışkıda günlük olarak sabit bir sayıda görünmediğinden gün aşırı örnek

Tablo 79-3. İntestinal Parazitleri Saptamak İçin Gereken Örnek Sayısı

Hasta Başına Örnek Sayısı	Enfekte Hastada Saptanma Oranı *
1	71,5
2	86,9
3	100

**n= 130*
Veri Branda ve ark'dan derlenmiştir: A rational approach to the stool ova and parasite exmanition. Clin Infec Dis 42;972-978, 2006.

toplanması pozitif bulguların yüksek oranda saptanmasına yol açar.

Amerika Birleşik Devletleri'nde açık hale gelmiştir ki hastane kaynaklı ishalli hastalardan (yatıştan sonra 3 günden fazla bir sürede görülen) parazitolojik inceleme için dışkı gönderilmesi genellikle anlamlı değildir. Bunun nedeni, hastanede protozoan veya helmintik parazitlerin alınması sıklığının yok derecesinde seyrek olmasıdır. Hastanede yatan hastalardan parazit ve yumurta incelenmesi ricası klinik endikasyonun net açıklanması ile birlikte ve yalnızca hastane kaynaklı ishallerin en yaygın etkenleri saf dışı edildikten sonra yapılmalıdır.

Dışkı İnceleme Teknikleri

Örnekler helmint yumurtaları ve larvaları yanı sıra protozoalar için ehil bir mikroskobist tarafından sistematik olarak incelenmelidir. Bu farklı enfeksiyöz ajanların optimum olarak saptanması için bir çok inceleme tekniğinin kombine halde kullanımına gereksinim duyulmaktadır.

Makroskobik İnceleme

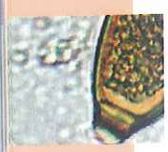
Dışkı örnekleri kan, mukus, kurt ve halkaların varlığı ve yoğunluğu açısından incelenmelidir.

Direkt Bakı

Taze dışkılar mikroskopla serum fizyolojik ve iyot (Nativ-Lugol) tekniği kullanarak hareketli trofozoitlerin veya larvaların (*Strongyloides*) belirlenmesi için incelenmelidir. Nativ-Lugol bakısı helmint yumurtalarının, protozoan kistlerinin ve lökosit, eritrosit gibi konak hücrelerinin saptanmasında da kullanılır. Bu yaklaşım balgam, idrar, vajinal sürüntü, duodenal mayi, sigmoidoskopi, apse ve doku biyopsilerinden elde edilen materyallerin incelenmesi için de yararlıdır.

Konsantrasyon

Tüm dışkı örnekleri parazit morfolojisinin korunması için %10 formalin içerisine konmalı ve formalin etil asetat (ya da formalin



eter) çöktürme ya da çinko sülfat yüzdürme gibi bir prosedür kullanarak konsantre edilmelidir. Bu yöntemler protozoan kist ve helmint yumurtalarını dışkı materyali yığınından ayırarak, yalnızca direkt bakı kullanıldığında gözden kaçan az sayıdaki organizmayı saptama yeteneği kazandırır. Konsantrasyondan sonra materyal iyotla boyanır ve mikroskobik olarak muayene edilir.

Kalıcı Boyalı Yaymalar

Bağırsak protozoonlarının doğru tanısı ve ayrımı çoğunlukla kalıcı boyalı yaymaların incelenmesine dayanır. Bu yaymalar ayırıcı tanısı yapılmış protozoan organizmaların arşivlenmesini de sağlar. Kalıcı boyama yöntemlerinden birisiyle elde edilen sitolojik ayrıntılar doğru tanı için elzemdir. Çoğu tanının kalıcı boyalı yaymalarla kesinleştirilinceye kadar geçici olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. En sık kullanılan kalıcı boyalar trikrom, demir hematoksilen ve fosfotungustik asit- hematoksilendir. Yaymalar, taze dışkı materyalinden sürüntü hazırlandıktan sonra Schaudin fiksatifine konarak ya da PVA fiksatifinde küçük bir miktar dışkı materyalini koruyarak yapılır.

Dışkı Haricindeki Örneklerin Toplanması ve İncelenmesi

Sıklıkla, intestinal patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tanısı için dışkıdan farklı materyaller toplanmalı ve incelenmelidir. Bu örnekler perianal sürüntü, sigmoidoskopi materyali, duedonal mayi ve karaciğer apsesi aspiratları, balgam, idrar ve ürogenital örneklerdir.

Perianal Örnekler

Perianal örneklerin toplanması çoğunlukla kıl kurdu (*E. vermicularis*) ve seyrek olarak da *Taenia* (şerit) enfeksiyonlarının tanısı için gereklidir. Bu yöntemler şeffaf selofan bantlı lamlar ve anal sürüntü hazırlanmasını içerir. Selofan bantlı lam hazırlanması kıl kurdu yumurtalarının saptanması için tercih edilen yöntemdir. Her iki yöntemle de örnekler, hasta sabah tuvalete gitmeden ya da banyo yapmadan önce alınmalıdır. Bant yönteminde, bantın yapışkan yüzünün sağ ve sol perianal kıvrımlara sıkıca bastırıldıktan sonra mikroskop lamının yüzeyine yayılması gereklidir. Aynı şekilde, anal sürüntü perianal bölgenin üzerinde kibarca sürtülmeli ve mikroskobik inceleme için laboratuvara ulaştırılmalıdır. Her iki toplama yöntemiyle de, eğer örneklerin laboratuvara ulaştırılmasında bir gecikme olacaksa lamlar ya da sürüntüler +4 °C'de saklanmalıdır.

Sigmoidoskopik Materyal

Sigmodoskopiden elde edilen materyal, rutin dışkı incelemesinde saptanamayan *E. histolytica* enfeksiyonlarının tanısında yararlı olabilir. Örnekler mukozal yüzeyden aspire edilen ya da kazınan materyal den oluşabilir. En az altı farklı alandan örnek alınmalıdır. Toplanan örnekler %0,85 serum fizyolojik içeren tüpe konmalı ve laboratuvara ulaşana kadar ısısı muhafaza edilmelidir. Örnekler hareketli trofozoitler açısından derhal incelenmelidir.

Duodenal Aspirat

Duodenal mayiinin alınması ve incelenmesi *Strongyloides* larvalarının, *Clonorchis, Opisthorchis* ve *Fasciola* yumurtalarının ve *Giardia, Isospora* ve *Cryptosporidium* gibi ince bağırsak parazitlerinin değerlendirilmesi anlamı taşımaktadır. Örnekler endoskopik entübasyonla ya da enterik kapsül yada ip testi (Entero-Test) kullanımıyla elde edilebilir. İnce bağırsak mukozasının endoskopik biyopsisi *Giardia, Cryptosporidium,* mikrosporidiya yanı sıra *Strongyloides* larvalarını ortaya çıkarabilir. Örnekler serum fizyolojik içinde toplanmalı ve doğrudan mikroskobik inceleme için laboratuvara gönderilmelidir.

Karaciğer Apsesi Aspiratı

Karaciğerin ve subfrenik alanların süpüratif lezyonlarına *E. histolytica* (ekstarintestinal amibiyaz) neden olabilir. Bağırsak dışı amibiyaz semptomatik bağırsak enfeksiyonu hikâyesi olmamasına karşın oluşabilir. Örnekler karaciğer apsesinin nekrotik merkezinden ziyade kenarından toplanmalıdır. İlk toplanan kısım genellikle sarımsı beyaz görünümde olup nadiren amip içerir. Daha sonraki porsiyonlar, kırmızımsıdır ve organizma içermesi daha olasıdır. Eksüdatif materyalin minimum iki farklı porsiyonu çekilmelidir. Aspirasyondan sonra, apsenin kollapsı ve ardı sıra kan akını dokulardan amiplerin uzaklaşmasına yol açar. Devam eden aspirasyon organizmaların yakalanması için daha büyük bir şansa sahip olabilir. Aspire materyal derhal laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Balgam

Bazen, intestinal parazitler balgamda saptanabilir. Bu organizmalar arasında *Ascaris, Strongyloides*, çengelli solucanlar; sestod çengelleri ve *E. histolytica*, *Cryptosporidium* gibi intestinal protozoalar olabilir. Örnekler basit bir tükürükten ziyade derin balgam olmalı ve derhal laboratuvara iletilmelidir. Mikroskobik muayene serum fizyolojik ile direkt inceleme ve kalıcı boyama yöntemlerini içermelidir.

İdrar

İdrar örneklerinin incelenmesi *Schistosoma haematobium* (bazen diğer türler de) ve *Trichomonas vaginalis*'in neden olduğu enfeksiyonların tanısında yararlı olabilir. İdrarda yumurtaların saptanması direkt inceleme veya santrifüjle sedimantasyon tekniği ile konsantrasyonla başarılabilir. Yumurtalar mukus ya da püy içinde hapsedilebilir ve idrarın ilk kısmından ziyade en sonundaki birkaç damlada daha sıklıkla bulunur. *Schistosoma* yumurtalarının

üretimi dalgalanma gösterdiğinden inceleme birkaç gün içinde yapılmalıdır. Kadın ve erkek hastaların idrar sedimentinde *T. vaginalis* bulunabilir.

Ürogenital Örnekler

T. vaginalis enfeksiyonundan şüphelenilirse ürogenital örnekler toplanır. Tanı vajinal ya da üretral akıntı, prostat sekresyonu veya idrar sedimentinin direkt incelemesine dayanır. Örnekler az miktarda %0,85 serum fizyolojik içeren kaplara konulmalı ve inceleme için derhal laboratuvara yollanmalıdır. Eğer direkt incelemeyle herhangi bir organizma saptanamamışsa kültür denenebilir.

Kan ve Doku Paraziter Enfeksiyonları

Konağın kan veya dokularında yerleşmiş parazitler, bağırsak ve ürogenital parazitlerden daha zor saptanır. Sıtma parazitleri, tripanazomlar ve mikrofilaryaların belirlenmesinde, kan yaymalarının mikroskobik incelemesi direkttir ve anlamlıdır. Maalesef organizmaların konsantrasyonu çoğunlukla dalgalanır, bu nedenle birkaç günde çoklu örneklerin toplanmasına gerek duyulur. Hem direkt inceleme (mikrofilarya ve tripanazomlar) hem de kalıcı boyama yapılmış ince ve kalın yayma preparatların hazırlanması tanının dayanağıdır. Uygun çoklaştırma teknikleri kullanıldıktan sonra balgamın incelenmesi helmint yumurtaları (akciğer trematodu) veya larvalarını (*Ascaris* ve *Strongyloides* türleri) ortaya çıkarabilir. Deri (onkoserkaryaz) veya kas (trişinoz) biyopsisi belirli nematod enfeksiyonlarının tanısında gerekli olabilir (Tablo 79-1).

Kan Yaymaları

Sıtma, leyşmanyaz, tripanozomiyaz ve filaryaz gibi parazitik hastalıkların klinik tanısı, uygun zamanda kan örneklerinin toplanmasına ve düzgün bir biçimde hazırlanmış ve boyanmış ince ve kalın yaymaların uzmanınca mikroskobik incelenmesine dayanır. Parazitolojik inceleme için kanın toplanacağı en uygun zaman hangi parazitin beklendiğine göre değişir.

Sıtma yaşamı şiddetle tehdit eden birkaç parazit hastalığından biri olduğundan, eğer tanıdan şüphelenilmişse kanın toplanması ve kan yaymalarının incelemesi hemen yapılmalıdır. Bu hizmeti sunan laboratuvarlar haftanın 7 günü, 24 saat esasına dayalı çalışmaya hazırlıklı olmalıdırlar. Parazitemi seviyesi düşük olabileceği veya dalgalanabileceği için başlangıç örneğinden itibaren 6, 12, 24 saatlerde tekrarlayan kan yaymaları alınmalı ve incelenmelidir. Hastalığın erken akut fazı sırasında kanda tripanazomların saptanması bazen olasıdır. *Trypanosoma cruzi* (Chagas hastalığı) ateşli dönemin ardından belirlenebilir. Birkaç ay ya da yıl sonrasında, Afrikan tripanozomiyazın tripomastigotları (*Trypanosoma brucei rhodesiense* ve *T.b. gambiense*) kandan ziyade spinal sıvıda daha iyi gösterilebilirler. Nokturnal mikrofilaryaların (*W. bancrofti* ve *Brugia malayi*) saptanması için kan örneklerinin gece 10 ile sabah 4 arasında alınması gerekirken, diurnal *Loa loa*'da örnekler öğlen civarında alınmalıdır.

Kan parazit enfeksiyonlarının tanısında iki tip kan yayması hazırlanır: İnce yayma ve kalın damla. Her ne kadar kan yaymalarının direkt incelemesi hareketli parazitleri (mikrofilaryalar ve tripanazomlar) belirleyebilirse de, birçok laboratuvar direkt olarak ince ve kalın yayma preparatları boyanmasına girişirler. İnce yaymada, kan lamın üzerine ince bir tabaka (tek hücre) olacak şekilde yayılır ve alyuvarlar boyamadan sonra bozulmadan kalırlar. Kalın damlada alyuvarlar boyama önce parçalandığından sadece akyuvarlar, trombositler ve parazitler görünür hale gelir. Kalın damla daha fazla kanın incelenmesine imkân verdiğinden daha hafif enfeksiyonların saptanma olasılığını arttırır. Maalesef parazitlerin distorsiyonu nedeniyle kalın damlada tür bazında ayrım yapmak oldukça zordur. Bu teknikten tam anlamıyla yararlanmak genellikle derin uzmanlık ve deneyim gerektirir.

Bazen hafif enfeksiyonların tanısında diğer kan konsantrasyon yönetemleri kullanılabilir. Kan parazitlerinin saptanmasında alternatif konsantrasyon yöntemleri, mikrohematokrit santrifügasyonunu, hazırlanan "buffy coat"un incelenmesini, düşük sayıdaki tripanazomların saptanması için üçlü santrifügasyon ve mikrofilaryaların belirlenmesi için membran filtrasyon tekniklerini kapsar.

Kan yaymaları bir kez hazırlandılar mı boyanmalıdırlar. Mikrofilarya türlerinin ayrımında bazen özel boyalar kullanılabilirse de kan parazitlerinin en güvenilir boyama pH'ı 7,0–7,2 arasında tamponlanmış Giemsa boyası ile elde edilir. Giemsa boyası özellikle protozoaların (sıtma ve tripanazomlar) boyanmasında yararlı isė de mikrofilaryaların kılıfları her zaman Giemsa ile boyanmayabilir. Bu durumda hematoksilen-eozin boyası kullanılmalıdır.

Kan Haricindeki Örnekler

Klinik tabloya ve epidemiyolojik bulgulara dayanarak kan haricindeki doku ve vücut sıvılarının incelenmesi gerekebilir. Serebrospinal sıvıdan hazırlanan yaymalar ve konsantre örnekler santral sinir sitemindeki *Naeglaria fowleri* trofozoitleri, tripanazomlar ve *Angiostrongylus cantonensis* nematod larvalarının saptanmasında lazımdır. Serebrospinal sıvı dikkatlice incelenmelidir, çünkü bu parazitlerin trofozoit formları çok labildir (tripanazomlar) veya kistleşmeye ve motilitelerini yitirmeye (*Naeglaria fowleri*) meyillidirler. Giemsa ile boyanmış lenf nodu, karaciğer, dalak biyopsi materyali veya kemik iliğinden yapılan doku bası yaymalarının incelenmesi *Leishmania* türleri ve *Toxoplasma gondii* gibi **hücreiçi** parazitlerin tanısında çok yararlıdır. Bunun gibi, çeşitli dokuların biyopsileri, protozoan ve

helmintik parazitlerin neden olduğu yaygın veya lokalize enfeksiyonların saptanmasında mükemmel anlamdadırlar. Yüzeyel doku parçalarının serum fizyolojik ile incelenmesi *Onchocerca volvulus* mikrofilaryalarının saptanması için çok yararlıdır. Pulmoner paragonomiyaz (akciğer trematodu) ya da *E. histolytica* ile apse oluştuğundan şüphelenildiğinde balgamın (indüklenmiş) muayenesi endikedir. Hiperenfeksiyon sendromunda balgamda *Strongyloides* larvaları saptanabilir.

Mikroskopiye Alternatifler

Olguların büyük bir çoğunluğunda, paraziter hastalıkların tanısı klinik örneklerde parazitlerin mikroskobik olarak saptanması ve morfolojik ayrımı ile yapılır. Bazı olgularda dikkatli bir araştırmaya karşın parazit saptanamayabilir çünkü klinik materyalde hali hazırda bulunan organizma seviyesi çok düşük hatta yok seviyesinde olabilir. Bu tür durumlarda klinisyen parazitten elde edilen materyal (antijen veya nükleik asitler) veya parazit invazyonuna konağın cevabının (antikorlar) saptanmasına dayanan alternatif yöntemlere güvenmeye gereksinebilir. Belirli enfeksiyonlarda kullanılan ilave yaklaşımlar arasında; kültür, hayvan inokülasyonu ve ksenodiagnozis sayılabilir.

İmmunodiagnostik

Immunodiagnostik yöntemler parazitik hastalıkların tanısında uzun bir zamandır yardımcı olarak kullanılmaktadırlar. Bu serolojik testlerin çoğu parazitin varlığına karşı özel antikor yanıtının saptanması esasına dayanır. Analitik yaklaşım; klasik aglutinasyon, kompleman fiksasyon ve jel difüzyon yöntemleri yanı sıra daha modern immunofluoresan, enzim immunassay (EIA) ve Western blot assayin kullanımını kapsar. Antikor saptanması birçok protozoan (örn; bağırsak dışı amibiyaz, Güney Amerika tripanozomiyaz, leyşmanyaz, transfüzyon kaynaklı sıtma ve toksoplazmoz) ve helmintik hastalıkların (örn; klonoşiryaz, sistiserkoz, hidatidoz, lenfatik filaryaz, şistozomiyaz, trişinelloz, toksokaryaz) tanısında endikedir ve yararlıdır. Tanıya aracı olarak antikorların belirlenmesinde bir sorun bulunmaktadır: Antikorlar akut enfeksiyondan sonra aylarca hatta yıllarca varlığını sürdürdüğünden, antikor saptanmasıyla akut ve kronik enfeksiyon nadiren birbirinden ayırt edilebilir.

Antikor saptanmasının tersine, serum, idrar veya dışkıda dolaşan parazit antijenlerinin ölçümü aktif enfeksiyonun varlığı için daha uygun bir belirteçtir ve parazit yükünü de gösterebilir. Aynı şekilde, amibik apseden alınan materyal ya da hidatik kistten alınan mayi gibi lezyon sıvılarında özel **parazit antijeni**nin gösterilmesi enfekte eden organizmanın kesin tanısını sağlayabilir. En yaygın antijen tarama yöntemi EIA formatında kullanılır, buna karşın immunofluoresan, radioimmunoassay ve immunoblot yöntemlerinin de yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Parazit antijenlerinin saptanması için çeşitli ticari yöntemlerin kit halinde bulunması mümkündür. Bunlar dışkıda *Giardia, E. histolytica, E. dispar* ve *Cryptosporidium* saptanması için EIA ve immunokromatografik yöntemler; ürogenital örneklerde *T. vaginalis* belirlenmesi için EIA ve *Giardia, Cryptosporidium* ve *Trichomonas* türlerinin tanısı için immunofluoresan yöntemleridir. Birçok antijen saptama testi kalın damla ve ince yaymaların mikroskobik incelemesiyle birlikte kan parazitlerinin (sıtma, filaryaz) belirlenmesinde de uygundur. Birçok kit hali hazırda ABD'de mevcuttur. Bu kitlerin çoğunda özgüllük ve özgünlük raporları oldukça iyidir. Bu yaklaşımın avantajları iş gücü tasarrufu ve özgüllükteki potansiyel artıştır. Dezavantajları ise parazitolojik uzmanlığın kaybı ve kullanılan yöntemin yalnızca bir organizmayı belirleyebilmesine karşın, klasik mikroskobinin birçok farklı parazitin tanısı için fırsat sağlamasıdır. Her ne kadar başka parazitler için de antijen saptanma yöntemleri tanımlanmışsa da yaygın olarak ulaşılamamaktadır. Antijen tarama yöntemlerinin geniş bir panel halinde sunulması, potansiyel olarak antijen taramanın kullanımını sıkıcı mikroskobik incelemeye geçerli bir alternatif yapacaktır.

Moleküler Diagnostik Yaklaşımlar

Paraziter hastalıkların tanısı, immunodiagnostik yöntemlere ilaveten, **nükleik asit hibridizasyonu**na dayanan moleküler tanı yöntemlerinin uygulanmasıyla önemli derecede gelişmiştir. Bu yaklaşım; tüm organizmalar suş, tür, cinsler arasını ayırım için hibridizasyonda kullanılabilen nükleik asit sekansları içermesi gerçeğinden avantaj alır. Bu parazitler, kullanılan nükleik asit problarının spesifitesine bağlı olarak, klinik materyalde aynı anda belirlenebilir ve tanımlanabilir. Nükleik asite bazlı tarama sistemlerin diğer bir avantajı da hastanın immunolojik durumundan veya önceki enfeksiyonun tarihçesinden bağımsız olması nedeniyle aktif enfeksiyonu tanımlamasıdır. Son olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi hedef amplifikasyon tekniklerinin gelişimi yüksek sensitivite sağlayarak biyolojik örneklerde bir organizmaya kadar az miktarı saptamaya olanak verir (Tablo 79-4).

Nükleik asit tabanlı yöntemler parazitlerin yalnızca enfekte hastalardan alınan kan, dışkı ya da doku klinik örneklerinden değil doğal vektörlerinden de saptanmasında kullanılabilirler. DNA "fingerprinting"in uygulanması, parazitin alt tür ya da suş seviyesine kadar kesin tanımlanmasına izin verir ve epidemiyolojik çalışmalarda önemli bir değere sahiptir. Nükleik asit probları kullanılan tahlil formatları dot blot ve Southern hibridizasyon yöntemlerinden dokularda in situ hibridizasyona, katı veya sıvı faz hibridizasyon ile birlikte kullanılan PCR amlifikasyonuna kadar sıralanır. Nonizotopic DNA işaretleme tekniklerinin kullanımı bu yöntemlerin dünya çapında kullanım potansiyelini arttırmıştır. Bu yöntemlere dayanan tanı kitleri yaygın olarak bulunmamaktaysa da birçoğu geliştirilme aşamasındadır ve yakın bir gelecekte klinik kullanım için uygun hale geçeceklerdir. Ürogenital örneklerdeki *T. vaginalis* için basit nükleik asit prob analizleri günümüzde kliniklerde ve muayenehanelerde ticari kit formunda bulunabilmektedir.

Tablo 79-4. Parazit Enfeksiyonlarının Saptanmasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Analizine Dayanan Teknik Örnekleri

Organizma	Gen	Hedef Sensitivite (%)	Yorum
Plasmodium vivax	Sirkumsporozoit geni	91-96	Filtre kağıdına emdirilmiş kurumuş kan örnekleri kullanılır
Leishmania türleri	kDNA minicircle sekansı	87-100	Sonuçlar kültür ve biyopsi örneklerinin mikroskobisi ile karşılaştırılır.
Trypanosoma cruzi	kDNA minicircle sekansı	100	Sonuçlar kan örneklerinin serodiagnozu ve ksenodiagnozu ile karşılaştırılır.
Toxoplasma gondii	B1 tekrarlayan geni P30 major yüzey antijeni Rekombinant DNA sekansları	46-99	BAL, kan, serobrospinal sıvı ve amniyotik sıvının PCR'si toksoplazmoz tanısı için büyük potansiyel gösterir.
Entamoeba histolytica	P145 ardışık tekrarlayan sekansı SSU rRNA	96 >90	Sonuçlar dışkı örneklerini mikroskobik tanısı ile karşılaştırılır. Test patojenik formu patojenik olmayan formdan ayırabilir.

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu; BAL: Bronkoalveolar lavaj; SSU rRNA: Küçük altünit ribozomal RNA

Analiz formatı ne olursa olsun nükleik asit probları ve amplifikasyon teknikleri günümüzde birçok türün ve suşun saptanması ve ayrımında araştırma bazlı olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında *Plasmodium* türleri, *Leishmania* türleri, *T. cruzi*, *E. histolytica* ve *Toxoplasma gondii* bulunmaktadır (bakınız Tablo 79-4). Paraziter hastalıkların tanısında nükleik asit hibridizasyon yöntemlerinin uygulanmasının hala emekleme döneminde olduğu bilinmelidir. Bu yöntemlerin yaygın bir şekilde kullanımı, örneklerin muamelesi ve hazırlanmasında daha basit prosedürlerin geliştirilmesini gerektirmektedir ve klinik tanıya yardımcı olacak şekilde yaygın kullanımından önce yoğun klinik ve saha araştırmalarına gereksinim duyacaktır.

Kültür

Her ne kadar kültür bir çok enfeksiyon hastalığının tanısında standard ise de parazitoloji laboratuvarında yaygın olarak kullanılmamaktadır. *T. vaginalis, E. histolytica, Acanthamoeba* türleri, *Naeglaria fowleri, Leishmania* türleri, *T. cruzi* ve *Toxoplasma gondii* gibi bazı protozoan parazitler göreceli olarak daha kolay kültüre edilebilirler. Buna karşın diğer parazitlerin kültürü başarılı değildir veya rutin tanıda uygulanamayacak kadar çok külfetlidir.

Hayvan İnokülasyonu

Hayvan inokülasyonu *T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. cruzi, Leishmania* türleri ve *T. gondii* gibi kan ve doku parazitlerinin neden olduğu enfeksiyonların saptanmasında anlam taşır. Yararlı ise de bu yaklaşım birçok tanı laboratuvarı için uygulanabilir değildir ve genellikle araştırma düzeyinde sınırlıdır.

Ksenodiagnozis

Ksenodiagnozis tekniği, enfekte kişilerin düşük düzeydeki parazitemisinin saptanmasında laboratuvarda yetiştirilmiş artropod vektörlerin kullanımıdır. Klasik olarak bu yaklaşım Chagas hastalığına yakalandığından şüphelenilen kişilerin üzerinde enfekte olmayan redüvid böcekler besletilerek bu hastalığının tanısında kullanılırdı. Ardından *T. cruzi*'nin gelişim aşamalarının kanıtı için böcek disekte edilir ve mikroskobik olarak incelenirdi. Bu yöntem endemik bölgelerde kullanılabilirse de bir çok laboratuvar için uygulanabilir olmadığı aşikardır.

Sorular

1. Paraziter hastalıkların tanısı söz konusu olduğunda parazitlerin yaşam döngüsünün anlaşılması neden önemlidir?
2. Paraziter hastalıkların tanısında hangi faktörler mikroskopinin sonucunu etkileyebilir?
3. Parazitolojik inceleme için dışkı örneklerinin toplanması ve gönderiminde önemli yaklaşımları tanımlayınız.
4. Hangi parazitler kanda saptanabilir?
5. Paraziter enfeksiyonların tanısında mikroskobiye alternatifler nelerdir?

Kaynakça

Amin OM: Seasonal prevalence of intestinal parasites in the United States during 2000. Am J Trop Med Hyg 66:799-803, 2002.

Branda JA, et al: A rational approach to the stool ova and parasite examination. Clin Infect Dis 42:972-978, 2006.

Deplazes P, Garcia LS, Shimizu R: Specimen collection, transport, and processing: Parasitology. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Fotedar R, et al: Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. Clin Microbiol Rev 20:511-532, 2007.

Garcia LS, Schimizu RY, Bernard CN: Detection of *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar,* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens using the Triage Parasite Panel enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 38:3337-3340, 2000.

Garcia LS, Shimizu RY, Paltridge GP: Algorithms for detection and identification of parasites. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Moody A: Rapid diagnostic tests for malaria parasites. Clin Microbiol Rev 15:66-78, 2002.

Rosenblatt JE: Clinical importance of adequately performed stool ova and parasite examinations. Clin Infect Dis 42:979-980, 2006.

Valenstein P, Pfaller M, Yungbluth M: The use and abuse of routine stool microbiology: A College of American Pathologists Q-Probes study of 601 institutions. Arch Pathol Lab Med 120:206-211, 1996.

80

Antiparaziter Ajanlar

Çeviren: Yüksel Gürüz

Enfeksiyon hastalıklarının üstesinden gelmek için kullanılan kemotörepik yaklaşım tıbbın yüzünü değiştirmiştir. Ne yazık ki, bakteriyel patojenlere karşı başarısı ispatlanmış anti-enfektif ajanlardan ancak az bir kısmı parazitlere karşı etkin olabilmiştir. Halen pek çok olguda, klinisyenler antibiyotik öncesi döneme ait antiparaziter ajanlara güvenmeye devam etmektedir. Bunlar ve bazı yeni ajanların etkinlikleri sınırlı, göreceli olarak toksisiteleri yüksektir. Pek çok antiparaziter ajanı uzun süreli veya parenteral yoldan vermek gerekmekte ve buna rağmen ancak hastalığın belli evrelerinde etkinlik elde edilebilmektedir. Şans eseri, son 5 – 10 yıl içinde, bazı yeni ajanlar paraziter hastalıkların tedavisinde anlamlı ilerleme sağlanmasına katkıda bulunmuştur. Hemen her olguda, daha önceden kullanılan ilaçlar toksik ve etkisizdi.

Büyük resme baktığımızda, paraziter hastalıkların tedavisinde karşılaşılan zorluğun kökeninde yatan gerçek, parazitlerin **ökaryotik** organizmalar olmaları ve başarıyla tedavi edilebilen prokaryotik bakteriyel patojenlere göre insan konaklara daha fazla benzemeleridir. Bunların da ötesinde, enfeksiyon sürecinin kronik ve uzun süreli olması, karmaşık yaşam döngüleri ve parazitlerin çoğunun birden farklı gelişim evrelerinin bulunması etkin kemotörepik yaklaşımı zorlaştıran faktörlere eklenmektedir. Paraziter hastalıkların çoğunun görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde, (1) çoklu enfeksiyonların varlığı, (2) insanların büyük bir kısmının malnütrisyon ve insan immün yetmezlik virüsüne (human immunodeficiency virus) bağlı immün sistemlerinin baskılanmış olması, (3) pek çok paraziter hastalığın bulaşını kolaylaştıran fakirlik ve kötü sanitasyonla karşı karşıya olması ilave zorlaştırıcı faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemotörepik yaklaşımların çoğu paraziter hastalığı tedavi etmekte veya önlemede etkin olarak kullanılabilmesine rağmen bazı ajanların yan etkilerinin olması veya dirençle karşılaştığı (mikrobiyal veya sosyal) görülmektedir. Çoğu paraziter ajan gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılabilmesi için oldukça pahalıdır. Bu nedenle paraziter hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki global yaklaşımda, hijyen ve sanitasyon şartlarının iyileştirilmesi, hastalık vektörlerinin kontrolü, uygun aşı varsa **aşılama** yapılması (çoğu paraziter hastalık için uygun aşı yoktur), güvenli ve etkin kemoterapinin koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılması gibi birkaç stratejiyi birlikte içermesi gereklidir. Endemik bölgelerde yılda bir, üç kez arayla tekrarlanan yaygın ölçekli kemoterapi lenfatik filaryaz, onkoserkiyaz, şistozomiyaz ve bağırsak nematodları gibi bazı enfeksiyonlarda bulaşı, morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azaltmıştır. Bu yaklaşımlar insan immün yetmezlik virüsü ile olan enfeksiyon bulaşını azaltacak önlemleri de içermelidir.

Antiparaziter İlaç Etkinliğinde Hedefler

Daha önce vurgulandığı gibi, ökaryotik organizmalar olan parazitler, insan konakla ayrışandan daha çok benzeşen özellikler taşımaktadır. Bilindiği gibi, çoğu antiparaziter ajan, parazit ve konağın ortak olarak kullandığı yollardan (nükleik asit sentezi, karbonhidrat metabolizması) veya hedeflerden (nöromuskuler fonksiyon) etki eder. Bu nedenle, parazit ile konağın biyokimyasal **farklılığını** baz alan güvenli ve etkin bir antiparaziter ilaç geliştirmek oldukça zordur. **Farklılaşım toksisitesi**, sıklıkla ilacın tercihli alımı (uptake), parazitin ilacı metabolik olarak değiştirmesi veya parazit ile konağın fonksiyonel benzer bölgelerinin duyarlılık farklılığını ön plana çıkararak sağlanır. Ne mutlu ki, gerek bizim parazit biyokimyası ve biyolojisiyle, gerekse antimikrobiyal ajanların etki mekanizmaları ile ilgili bilgilerimiz ilerlemiş ve kemoteröpetik saldırıdaki parazite özgü potansiyel hedefler tanımlanmıştır. Artan oranda, araştırmacılar protozoan parazitlerle ilgili pek çok genom projesini tamamlamakta, böylelikle daha geniş çaplı potansiyel ilaç hedefleri tanımlanmaktadır. Parazit, konak farklılığına ait çalışmaların örnekleri Tablo 80-1'de gösterilmiştir. Özgün ajanlarla ilgilendikçe bu veriler detaylı olarak tartışılacaktır.

Tablo 80-1. Konak ve Parazit Arasındaki Farklılığı Araştıran Kemoterapötik Çalışmalar

Özgün Saldırı Bölgesi	İlaç	Organizma
Parazite özgün ilaç konsantrasyon mekanizması	Klorokin	*Plasmodium* türleri
Folik asit yolu (Parazit harici folatı kullanamaz)	Primetamin veya trimetoprim-sulfametaksazol	*Plasmodium* veya *Toxoplasma* türleri
Okside tiyol gruplarını azaltmak için tripanotiyona bağlı mekanizmaların engellenmesi	Arsenikler, difuloromethillornitin	Tripanozomlar
Parazite özgün nöromediatörlerle interferans	Pirantel pamoat, dietilkarbamazin	*Ascaris* türleri
Parazitte hiperpolarizasyona neden olup parazitin ölümüne veya felç olmasına yol açan klorid kanallarını etkilemek	İvermektin	Filarya
Parazite özgün tubülinle ilişkilenmek	Benzimidazol	Çoğu helmint
Topoizomeraz II inhibisyonu	Pentamidin	Tripanozomlar
Piruvat ferrodoksin oksidoredüktaz inhibisyonu	Nitazoksanid	*Cryptosporidium* ve *Giardia*

İlaç Direnci

Bakteri ve mantar patojenlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde önemli bir sorun olan antimikrobiyal ajan direnci, ne yazık ki paraziter hastalıkların kemoteröpisinde de sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ne yazık ki, çoğu antiparaziter ajana karşı oluşan direncin moleküler ve genetik kökeni hakkında çok sınırlı bilgiye sahibiz. Epidemiyoloji ve ilaç direnç mekanizmalarına ait daha çok bilgi elde edilmesinin mevcut ajanların daha iyi kullanılmasına ve yeni etkin ilaçların geliştirmesine katkı sağlayacağı şüphe götürmez bir gerçektir. Parazitlerdeki ilaç direncinin moleküler mekanizmalarına ait bilgilerin çoğu plasmodia çalışmalarından gelmektedir. Temel antimalaryal ajan olan klorokin direncinde büyük olasılıkla, çoklu ilaç direnci görülen memeli kanser hücrelerindeki, antikanser ilaçların hızla dışarı akışını sağlayana mekanizmaya benzer, aktif klorokin dışarı atma mekanizmasının etkin olduğu düşünülmektedir. İlave olarak, primetamin gibi antifolat bileşiklere karşı plasmodial direncin gelişmesinde parazitin dihidrofolat redüktaz-timidilat sentetaz enzim bileşiklerindeki bir dizi mutasyona bağlıdır. Bu çalışmaların verileri daha ileri çalışmalar için temel oluşturmuş ve *Trichomonas*'daki (metranidazol), *Leishmania*'daki (beş değerlikli antimon bileşikleri), Afrika tripanozomlarındaki (melarsoprol, pentamidin) ve şistozomlardaki (oksamnikuin) ilaç direnç mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmuştur. İleriye dönük olarak antiparaziter ajanların etki ve direnç mekanizmalarının derinlemesine incelenmesi antiparaziter kemoterapinin etkinliğinin optimize edilmesi için gerekmektedir.

Antiparaziter Ajanlar

Çok sayıdaki antibakteriyel ajanlara göre, etkin antiparaziter ilaç sayısı oldukça az olmasına rağmen liste çoğalmaktadır (Tablo 80-2). Çoğunlukla antiparaziter tedavinin amacı antibakteriyel tedavi ile aynıdır: organizmayı kökten ve hızla yok etmek. Sıklıkla, parazitik hastalıklarda kullanılan ajanlar ve tedavi protokolleri, parazit yoğunluğunu azaltmak, kronik hastalığın sistematik etkilerini engellemek veya her iki etkiyi birden sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Bu sebeple, özellikle endemik bölgelerde parazit hastalıklarının tedavisindeki hedef, Amerika Birleşik Devletleri veya diğer gelişmiş ülkelerdeki mikrobiyal enfeksiyonların tedavisindeki hedeften farklılık gösterir. Bu ajanların bilinen pek çok toksik etkilerine rağmen, her olguda tedaviye olan ihtiyaç, toksisite göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. İlacın çok ciddi yan görüldüğü durumlarda tedavini durdurulması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Antiparaziter kemoterapi açısından immün sistemi baskılanmış bireyler de ayrı bir sorundur. Bir yandan, toksoplazmozda olduğu gibi **profilaksi** hastalığı engellemekte etkili olmaktadır. Diğer yandan da, hastalık bir kez yerleşti mi etkin tedavi olanaklı olmayıp, uzun süreli **baskılayıcı tedavi** gerekmektedir. Mikrosporidoz ve kriptosporidiyoz gibi hastalıklarda etkin tedavi yoktur, destek tedavisi yapılırken toksisiteye neden olabilecek gereksiz yaklaşımlardan kaçınmak gerekmektedir.

Bu bölümün sonraki kısımlarında belli başlı antiprotozoal ve antihelmintik ajanlar ele alınacaktır. Bu ve diğer antiparaziter ajanların, etki mekanizmaları, klinik endikasyonları ile birlikte Tablo 80-2'de listelenmiştir. Özgün enfeksiyonların tedavileri parazitlerin ele alındığı bölümlerde tartışılmıştır. Antiparaziter ajanlarla ilgili daha ileri bilgi ve tartışmaları referans listesindeki değerli derlemelerden elde edebilirsiniz.

Tablo 80-2. Temel Antiparaziter Ajanların Klinik Endikasyonları ve Etki Mekanizmaları

İlaç sınıfı	Etki Mekanizması	Örnekler	Klinik Endikasyon
Antiprotozoal Ajanlar			
Ağır metaller; arsenikler ve antimonyaller	Sulfidril gruplarını inaktive ederek	Melarsoprol, sodyum stiboglukonat, meglumin antimonat	Tripanozomiyaz, leyşmaniyaz
Aminokinolin analogları	Parazitli hücrede birikme, DNA replikasyonuna müdahale etme, ferriprotoporfirin IX'a bağlanma, intraveziküler pH'ı arttırma, Hemoglobin sindirimine müdahale etme	Klorokin, meflokin, kinin, primakin	Sıtma profilaksisi ve tedavisi, kesin tedavi (eritrosit dışı- sadece primakin)
Folik asit antagonistleri	Dihidropretorat sentetaz ve dihidrofolat redüktazı inhibe ederek	Sülfonamidler, primetamin, trimetoprim	Toksoplazmoz, sıtma, siklosporiyaz
Protein sentezini inhibitörleri	Ribozom düzeyinde peptid sentezini engelleyerek	Klindamisin, spiramisin, paromomisin, tetrasiklin, doksisiklin	Sıtma, babezyoz, amibiyaz, kriptosporidiyoz
Diaminidler	DNA'ya bağlanarak Poliamid alımına ve fonksiyonuna karışarak	Pentamidin	Pnömosistoz, layşmaniyaz, tripanozomiyaz
Nitroimidazoller	Bilinmiyor DNA ile ilişkiye girerek Glikoz mekanizmasını inhibe ederek ve mitokondri fonksiyonuna müdahale ederek	Mertonidazol, benzimidazol, tinidazol	Amibiyaz, giyardiyaz, trikomonyaz
Kinolonlar	DNA girazı inhibe ederler	Siprofloksasin	Sıtma
Seskiterpenler	Hem ile reaksiyona girerek parazit hücre zarının serbest radikallerce zarar görmesine yol açar	Artemisin	Sıtma
Ornitin analogları	Ornitin dekarboksilazı inhibe eder Poliyamin metabolizmasına müdahale eder	Diflorometilornitin	Afrika tripanozomiyazı
Nükleik asit sentez inhibitörleri	Pürin kurtarma yolundaki enzimleri inhibe eder	Allopürinol	Layşmaniyaz
Asetanilid	Bilinmiyor	Diloksanid furoat	Bağırsak amibiyazı
Sülfatlı naftilamin	*Sn*-gliserol fosfat oksidaz ve gliserol 3-fosfat dehidrogenazı inhibe ederek ATP sentezini azaltır	Suramin	Afrika tripanozomiyazı
Fenantremetanoller	Ferriprotoporfirin IX'a bağlanır Mitokondriyi etkiler	Halofantrin	Sıtma
Antihelmintik Ajanlar			
Benzimidazoller	Fumarat redüktazı inhibe eder. Glikoz taşınmasını inhibe eder. Mikrotübüler fonksiyonu bozar	Mebendazol, tiyabendazol, albendazol	Geniş etki alanlı antihelmintik: nematodlar, sestodlar
Tetrahidropirimidin	Nöromusküler çalışmayı engeller Fumarat redüktazı inhibe eder	Pirantel pamoat	Askariyaz, kancalıkurt, kıl kurdu
Piperazinler	Nöromusküler felç yapar. Fagositik hücreleri uyarır	Piperazin, dietilkarbamazin	*Ascaris* ve kıl kurdu enfeksiyonları
Avermektinler	Nöromusküler işlevi durdurur. Kas ve sinir hücrelerini hiperpolarize eder. Filariyal çoğalmayı inhibe eder	İvermektin	Filariyal enfeksiyonlar

Devamı

Tablo 80-2. Temel Antiparaziter Ajanların Klinik Endikasyonları ve Etki Mekanizmaları—devamı

İlaç sınıfı	Etki Mekanizması	Örnekler	Klinik Endikasyon
Pirazinoizokinolin	Kalsiyum agonisti Tetanik kas kasılmaları yapar Tegüment bütünlüğünü bozar	Prazikuantel	Geniş etki alanlı antihelmintik: sestodlar, trematodlar
Fenol	Oksidatif fosforilasyon bağını ayırır	Niklozamid	Bağırsak yassı solucanları
Kinolon	DNA'yı alkalize eder DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder	Bitiyonol, oksamnikuin	Paragonomiyaz, şistosomiyaz
Organofosfat	Antikolinesteraz Nöromusküler işlevi durdurur.	Metrifonat	Şistosomiyaz
Sülfatlı naftilamidin	Glikofosfat oksidaz ve dehidrogenazı inhibe eder	Suramin	Onkoserkiyaz

ATP, adenozintrifosfat

Antiprotozoal Ajanlar

Antibakteriyel ve fungal enfeksiyonlarında olduğu gibi antiprotozoal ajanlar genellikle hızlı çoğalan, genç ve büyüyen hücreleri hedefler. Bu ajanlar sıklıkla nükleik asit sentezi, protein sentezi veya sadece protozoon parazite özgün özellikli metabolik yollara (örnek: folat metabolizması) yöneliktir.

Ağır Metaller

Paraziter enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ağır metaller arasında arsenikli (melarsoprol) ve antimonlu bileşikler (sodyum stiboglukonat, meglumin antimonat) bulunur. Bu ajanların karbonhidrat metabolizması için gerekli katalizör olan enzimlerin sülfidril gruplarını okside ettiği düşünülmektedir. Melarsoprol, parazit pirüvat kinazı inhibe ederek ATP, pirüvat ve fosfoenolpirüvat miktarında azalmaya yol açmaktadır. Arsenikler ayrıca, tripanozomlarda bulunan fakat memeli hücresinde bulunmayan nikotinamid adenin dinükleotid rejenerasyonu için gereken *sn*-gliserol 3-fosfat oksidazı da inhibe eder. Sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat gibi antimoniyaller *Leishmania* organizmasında krebs döngüsündeki bazı enzimleri ve glikolitik enzim fosfofruktokinazı inhibe ederler. Her ikisinin de ayrıca glutatyon ve tripanatiyon metabolizmasına müdahale ederek organizmanın oksidan strese olan duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. Her iki yaklaşımda da parazit metabolizmasının inhibisyonu **parazitisidal**dır. Ne yazık ki, ağır metaller parazit için olduğu kadar konak içinde toksiktir. Toksisite özellikle metabolik olarak aktif olan nöronal, renal tubuler, bağırsak ve kemik iliğindeki kök hücreler için en yüksektir. Buradaki toksisite farklılığı ve tedavi değeri parazitin artmış alımına ve yüksek metabolik aktivitesine bağlıdır.

Santral sinir sistemi tutulumu yapan tripanozomiyaz olgularında tercih edilen ilaç melarsoproldür. İlaç kan-beyin engelini aşabilmekte ve tripanozomiyazın tüm evrelerine etki edebilmektedir. Antimon bileşiklerinin kullanımı layşmaniyazla sınırlıdır. Sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat layşmaniyazis tedavisinde kıymetli ajanlar olup, hastalığın her formuna etkindir. Yaygın layşmaniyaz olgularında uzun süreli tedavi gerekli olup, relapslar görülmektedir. Antimon bileşiklerinin tüm dünyada altmış yıldan beri çok yaygın olarak kullanılmasına rağmen dirençle ilgili çok az veri elde edilmiş, kazanılmış direnç son 10 yılda klinik bir tehdit olarak ortaya çıkmıştır. Direnç sadece iç organ leyşmaniaz etkeni *Leishmania donovani*'ye özgü olup, Hindistan'ın Bihar bölgesiyle sınırlı tanımlanmıştır. Direncin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olup, organizmanın hücre zarında ilacı dışarıya pompalayan bir sistemin varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kinolin Türevleri

Kinolin türevleri içinde 4-aminokinolin (klorokin), kinkona alkoloidleri (kinin, kinidin), 8-aminokinolin (primakin) ve sentetik kinolin bileşenleri (meflokin, halofantrin) yer alır. Tüm bu ilaçlar antimalariyal aktiviteye sahip olup, enfekte alyuvarlarda toplanma eğilimindedirler. Etkinlik gösterirken, (1) DNA'ya bağlanıp, DNA replikasyonunu engellemek, (2) enfekte alyuvarlardaki hemoglobilinden salgılanan ferriprotoporfirin IX'a bağlanıp toksik bileşenler oluşturmak, (3) parazitin intraselüler asid veziküllerindeki pH'ı arttırıp hemoglobulini parçalamasını engellemek gibi birden çok mekanizmayla etkili olmaktadır. Kinin, kinidin, 4-aminokinolin ve sentetik kinolin bileşenleri sıtmanın eritrositer evresini doğrudan tahrip edebildiği için klinik hastalığı baskılamak için **profilaktik** amaçlı veya akut atağı sonlandırmak için **tedavi edici** amaçla kullanılabilir. 8-aminokinolinler (örn., primakin) doku hücrelerinde çoğaldıkları için sıtmanın ekstraeritrositer (karaciğer) evrelerine etkir ve kalıcı tedavi sağlar.

Duyarlı sıtma olgularında hem korunmada, hem de tedavi etmekte klorokin halen tercih edilen ilaçtır. Klorokin insanları enfekte eden dört sıtma türünde de (*P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae*) iyi tolere edilen, ucuz ve ağız yoluyla etkili bir ilaçtır. Ne yazık ki, Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki *P. falciparum* olgularının çoğunun klorokine direnç göstermesi kullanımını büyük oranda kısıtlamaktadır. Papua Yeni Gine, Solomon Adaları, Endonezya ve Brezilya'dan da klorokine dirençli *P. vivax* olguları bildirilmiştir.

Kinin ve kinidin birincil olarak klorokine dirençli *P. falciparum* olgularında kullanılmaktadır. Varsayımsal olarak, klorokine dirençli *P. vivax* olgularında da aktif olduğu düşünülmektedir. Kinin oral yoldan sadece orta şiddetli atakların tedavisinde kullanılırken, çoklu ilaç direnci gösteren *P. falciparum* olgularında damar içi yoldan kullanılmaktadır. Oldukça toksik olması ve hızlı parazitisidal aktivitesinin olmayışı sebebiyle kinin ve kinidinin tek başı kullanılmaması, tercihan antimalariyal etkisi olan sülfonamid veya tetrasiklin grubu bir antibiyotikle kombine edilmesi önerilmektedir.

4-kinolometanol türevi olan meflokin, falciparum sıtmasında her koruyucu, hem de tedavi edici amaçla kullanılabilir. Klorokine dirençli parazitlerin çoğuna yüksek oranda etkinlik göstermektedir. Ne yazık ki, Güneydoğu Asya ve Afrika'dan meflokine de dirençli olgular rapor edilmiştir.

Sentetik fenantren-metanol bileşeni olan halofantrinin *P. falciparum* ve *P. vivax* sıtmalarında etkinliği ispat edilmiştir. Toksik etkisi nedeniyle koruyucu amaçla kullanımı önerilmemektedir. Halofantrin, meflokinden daha etkin olmasına rağmen, bu ilaçlar arasında çapraz direnç olabileceği unutulmamalıdır. Pahalılığı ve toksik etkileri nedeniyle, sıtma tedavisinde ikinci sırada tercih edilen ilaçlar arasıda kabul edilir.

Folik Asit Antagonistleri

Diğer organizmalar gibi, protozoon parazitler de nükleik asit sentezi ve DNA yapımı için folik aside gereksinim duyarlar. Protozoa, harici kaynaklı folatı ememediği, için folat sentezini engelleyen ilaçlara karşı duyarlıdır. Protozoan enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan folik asit **antagonist**leri arasında diaminoprimidinler (primetamin ve trimetoprim) ve sülfonamidler vardır. Bu bileşikler folik asit yolunu farklı bölgelerde durdururlar. Sülfonamidler, aminobenzoik asidin dihidroproteroik aside dönüşümünü inhibe eder. Diaminoprimidinler ise, pürin, primidin ve bazı aminoasitlerin oluşması için gereken bir öncü madde olan tetrahidrofolat sentezini tamamen engelleyen dihidrofolat redüktaz aktivitesini inhibe eder. Bu ajanlar, memeli hücresinin inhibisyonu için gereken konsantrasyonun çok altındaki miktarlarda etkili olduğundan güven içinde kullanılabilirler. Diaminoprimidinler, sülfonamidler ile beraber kullanıldığında **sinerjik etki** gösteririler, aynı metabolik yolu iki ayrı yerde durdurarak parazitin büyümesi çok etkin olarak inhibe ederler.

Diaminoprimidin, trimetoprim, sulfometaksazol ile birlikte toksoplazmoz tedavisinde kullanılmaktadır. Sporozoan dihidrofolat redüktaza yüksek eğilimi olan bir diğer diaminoprimidin, primetamin, sülfonamidlerle birlikte kullanıldığında sıtma ve toksoplazmoz tedavisinde çok etkindir. *Plasmodium* türlerindeki antifolat direnci, sıklıkla parazitin dihidrofolat redüktaz aktif bölgesindeki nokta mutasyonlarına bağlı görülmektedir.

Protein Sentez İnhibitörleri

Bakterilerdeki protein sentezinin inhibe eden bazı antibiyotiklerin in vitro ve in vivo antiparazitik aktive gösterdiği izlenmiştir. Bu grupta spiramisin, klindamisin, tetrasiklin ve doksisiklin yer almaktadır.

Klindamisin ve tetrasiklinler *Plasmodium* türleri, *Babesia* türleri ve amiplere etkindir. Doksisiklin klorokine dirençli *P. falciparum* sıtmasının kemoprofilaksisinde kullanılırken, tetrasiklin, kininle birlikte kombine edilerek klorokine dirençli *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde kullanılabilir. Klindamisin santral sinir sistemi toksoplazmoz olgularının tedavisinde yararlı olabilmektedir. Spiramisin, toksoplazmoz tedavisinde antifolatlara alternatif olarak önerilmektedir. Spiramisin *Cryptosporidium* türlerine karşı *in vitro* etkinlik göstermesine rağmen, insan kriptosporidiyoz olgularında klinik etkinliği gösterilememiştir. Son çalışmalar, eski bir aminoglikozid olan paramomisinin kriptosporidiyoz olgularında kısmi de olsa etkiliği olduğunu vurgulamaktadır. Sistemik olarak emilmeyen paramomisin amibiyaz ve giyardiyaz olgularında kullanılmaktadır.

Diamidinler

Diamidin olan pentamidin göreceli olarak toksik bir ajandır. Bir polikatyon olan pentamidine DNA ile etkileşerek veya poliaminlerin fonksiyonunu ya da alımını bozarak etki eder.

Pentamidin, leyşmanyaların doku formlarına ve Afrika tripanozomiyazın santral sinir sistemi tutuluşu öncesi erken formlarına karşı tedavi edici etki gösterir. Pentamidin santral sinir sistemine geçemediği için *Trypanosoma brucei gambiense* enfeksiyonları geç dönem formlarına etkisizdir. Pentamidin ayrıca kinetoplast topoizomeraz II aktivitesini ortadan kaldırarak tripanazomlara karşı kısmi olarak da bu mekanizmayla etki gösterir.

Nitroimidazoller

Nitroimidazoller içinde metronidazol gibi iyi bilinen antibakteriyel bir ajanın yanı sıra benzimidazol ve tinidazol bulunur. Bu bileşenlerin etki mekanizması açıklığa kavuşmamıştır. DNA ve RNA sentezini bozdukları, glikoz metabolizmasını engelledikleri ve mitokondri fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebildiği düşünülmektedir. Metronidazol parazitin guanin ve sitozin artıklarına bağlanıp, helikal yapının bozulmasına ve DNA sarmallarının kırılmasına neden olur.

Nitroimidazoller vücut dokularına çok iyi nüfuz ettiği için özellikle yaygın amibiyaz tedavisinde de etkilidir. Trikomoniyaz tedavisinde ilk seçenek olan metranidazol, giyardiyaz tedavisinde de etkilidir. Tinidazolün, metronidazole göre daha etkili ve daha az mutajenik olmasına rağmen ABD'de halen kullanımda değildir.

Seskiterpenler

Antimikrobiyal ajan olan seskiterpenler arasında artemisin, artemeter ve artesunat sayılabilir. Bu ajanlar hem parçası ile etkileşime girerek ve parazit membranına **zarar veren serbest radikaller**in oluşmasına sebep olurlar. Artemisininler mevcut antimalariyal bileşikler içinde en etkini olup, parazitin biyolojik yoğunluğunu aseksüel döngü başına yaklaşık 10^4 oranında azaltmaktadır. Artemisininler, kinolin ve kininlerin yeterince etki edemediği, *P. vivax* ve *P. falciparum*'un küçük halka formlarının yanı sıra olgunlaşma dönemindeki şizontlarına da etkilidir. Artemisininler ile temas ettikten kısa bir süre sonra (6 – 12 saat içinde) erken dönem halka formları yok olurlar. Artemisininlerin bir diğer etkisi de gametosit taşıyıcılığını düşürerek bulaşı azaltmasıdır. Bu ajanlar meflokin, halofantrin veya lümefantrin ile birlikte kullanıldığın çoklu ilaç direnci gösteren *P. falciparum* sıtması dahil, ağır sıtma olgularının tedavisinde yüksek etkinlik göstermektedirler. Değişik moleküler hedeflere yönelik (direnç için farklı potansiyel mekanizmaları olabilen) ilgisiz bileşenlerle yapılan kombinasyonlar yerine, artemisinin içeren kombine tedavilerin falciparum sıtmasında en etkin tedavi olduğu, direnç oluşumunu geciktirdiği kabul edilmektedir.

Atovakon-Proguanil (Malaron)

Atovakon bir hidroksinaftakinon, proguanil ise bir antifolattır. Bu iki ajanın bileşimi, malaron, sıtma tedavisinde ve korunmasında kullanılmaktadır. Atovakon parazitin mitokondriyasında elektron taşıma sistemini bozarak nükleik asit sentezini ve replikasyonunu engeller. Proguanil doğrudan plazmodiyal dihidrofolat redüktazı inhibe eder, atovakon ile birlikte kullanıldığında mitokondri membran potansiyelinin çökmesi için gereken atovakon yoğunluğunu azaltır. Malaron, *P. falciparum*'un tüm evrimsel formlarına etkili olup falsiparum sıtmasının tedavisinde ve korunmada önerilmektedir. *P. vivax* ve *P. ovale*'nin eritrositer evrelerine de etkili olup, *P. malariae* tedavisinde de iyi bir etkinlik göstermektedir. *P. falciparum* izolatlarının malaron direncine veya tedavi başarısızlığına ait birkaç bildirimde tek gen mutasyonlarının sorumlu olduğu gözlenmiştir.

Miltefosin

Miltefosin, iç organ layşmaniyazında ağız yoluyla kullanılan bir fosfokolin analoğudur. *Leishmania* türlerinin beş değerli antimon bileşiklerine artan oranda direnç kazanmasıyla önemi artmaktadır. Parazitosidal etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen, parazit yüzeyindeki eter lipitlerine etki ederek direkt parazitosidal aktivite gösterdiği düşünülmektedir. Miltefosinin hem beş değerli antimon bileşiklerine dirençli hem de duyarlı *L. donovani* türlerine etkin olduğu, iç organ layşmaniyaz olgularının 6 aylık takibinde tedavi başarısının %94-97 arasında olduğu izlenmiştir. Direnç genellikle ilaç alımının yetersizliğine bağlıdır. Miltefosinin, *Leishmania* türleri dışında, *Trypanosoma cruzi, T. brucei, Entamoeba histolytica* ve *Acanthomoeba* türlerine de etkin olduğu görülmüştür.

Nitazoksanid

Değerli bir 5-nitrotiazol türevi olan nitozoksanid (NTZ), geniş bir yelpazede çok sayıda bağırsak protozoa ve helmintine karşı etkinlik gösterir. Nitozoksanid, protozoa ve anaerobik bakterilerde, anaerobik enerji metabolizması için gerekli bir enzim olan pruvat ferredoksin oksidoredüktazı etkisiz kılar. Bu ajanın helmintlerdeki etki mekanizması açıklığa kavuşmamıştır. Nitozoksanid, ABD'de çocuklardaki kriptosporidiyoz olguları ile çocuk ve erişkinlerdeki giyardiyaz olgularında kullanılmak üzere lisans almıştır. İlacın, in vivo ve/veya in vitro olarak, içlerinde *Ascaris lumbricoides, Balantidium coli, Blastocystis hominis, Cyclospora cayetanesis, Echinococcus* türleri, *Entamoeba histolytica, Fasciola hepatica,* kancalı kurtlar, *Hymenolepis nana, Isospora belli,* mikrosporidya türleri, *Taenia saginata, Trichomonas vaginalis* ve *Trichuris trichiura*'nın da bulunduğu çok sayıda protozoon ve helmint üzerine etkisi gösterilmiştir.

Diğer Antiprotozoal Ajanlar

Tedavide kullanılan çok sayıdaki ajanın etki mekanizması (eğer biliniyorsa) ve klinik kullanımı Tablo 80-2'de sıralanmıştır.

Antihelmintik Ajanlar

Antihelmintik ilaçların kullanım stratejileri, çoğu protozoal enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılan ilaçlardan farklılık gösterir. Çoğu antihelmintik ilaç **çoğalmayan** erişkin organizmaları hedef alırken, antiprotozoal ajanlar sıklıkla, genç, hızlı çoğalan hücreleri yöneliktir. Helmintik yaşam döngüsü sıklıkla karmaşık olup, insan konaktaki yaşama uyum çoğunlukla (1) beslenme hareketleri ve kurtçuğun konak içindeki en uygun yaşam ortamını koruması için nöromuskuler koordinasyona; (2) asıl bileşen olan olarak glikoz ve birincil enerji kaynağı olarak karbonhidrat metabolizmasına ve (3) yumurta yapmak, yumurtadan çıkmak, larval gelişim, glikoz taşınması, enzim aktivitesi ve salımının bozulmasına neden olan mikrotübül değişikliklerini yaşamamak için, mikrotübüler bütünlüğe bağlıdır. Çoğu antihelmintik ajan erişkin kurtçuktaki bu biyokimyasal fonksiyonlardan birine yöneliktir.

Sık kullanılan antihelmintik ilaçların etki mekanizmalar ve klinik kullanımları Tablo 80-2'de listelenmiştir.

Benzimidazoller

Geniş etki yelpazesine sahip antihelmintik ajan benzimidazoller içinde mebendazol, triklabendazol ve albendazol bulunur. Bu ajanların temel yapısı benzen halkasına bağlanmış imidazol şeklindedir. Benzimidazollerle ilgili üç etki mekanizması kabul görmektedir: (1) fumarat redüktaz inhibisyonu; (2) glikojen tükenmesine bunun sonucunda ATP üretilememesine, felç ve ölüme neden olan glikoz taşınmasının engellenmesi ve (3) mikrotübüler fonksiyonun bozulması. Benzimidazoller, tubulin dimerlerini, tubulin polimerlerine dönüştüren basamağı, güçlü bir antimitotik ve embriyotoksik ilaç olan kolşisinin etkisini taklit eden bir işlem ile engeller. Benzimidazol gibi parazit tübülinine bağlanan ilaçlar, parazit hareketinde çok önemli bir rolü olan tubulin aktivitesini bozarak nematodun hareketini azaltır veya yok eder.

Çok geniş etkinlik yelpazesine sahip olan benzimidazoller, bağırsak nematodlarının (*Ascaris, Trichuris, Necator* ve *Ancylostoma* türleri; *Enterobius vermicularis*) yanı sıra bazı sestodlara da (*Taenia, Hymenolepis* ve *Echinococcus* türleri) etki etmektedir. Triklabendazol, fasiyoliyazda tercih edilen ajan olup, paragonomiyaz ve bağırsak trematodlarının tedavisinde de prazikuantelin alternatifidir. Daha önceden listelendiği gibi, mebendazol bağırsak nematod ve sestodlarında etkilidir. Albendazolün etkinlik yelpazesi mebendazolle parallelik göstermesine rağmen, *Echinococcus* türlerine daha fazla etkinlik gösterebilmektedir. Geniş antihelmintik etkinliğinin yanı sıra albendazol *Giardia* türlerine de etki etmekte ve akkiz immün yetmezlik sendromlulardaki (AIDS) mikrosporidiyoz olgularında da gelecek için umut vaat etmektedir. Filariyaz ve loiyaz tedavisinde albendazol gittikçe artan oranda dietilkarbamazin veya ivermektin ile birlikte kullanılmakta; özellikle bu hastalıklardaki tek doz kitle tedavisi protokollerinde önem kazanmaktadır.

Tetrahidroprimidinler

Tetrahidroprimidin olan pirantel pamoat, kolinerjik bir agonist olup, nematod kas hücresinin kolinerjik reseptörüne bağlanarak hücrede depolarizasyona ve sonucunda adale kasılmasına neden olur. Bağırsak nematodundaki bu **felç durumu**, parazitin konak bağırsak sisteminden atılmasını sağlar.

Pirantel pamoat bağırsaktan doğrudan emilmez, *Ascaris* türleri, kıl kurdu ve kancalı kurtlara etkilidir. Pirantel analoğu olan okzantel, pirantel ile birlikte kullanıldığında topraktan insana bulaşan belli başlı üç nematoda, *Ascaris* türleri, kancalı kurtlar ve *Trichuris* türleri etki eder.

Piperazin

En sık kullanılan antihelmintik piperazin, dietilkarbamazindir. Dietilkarbamazin (DEC) temel olarak mikrofilarisidal bir ajan olup, kolinerjik reseptörleri uyarıp, kas hücrelerinin depolorize ederek kurtçukta bir felç tablosu oluşturarak etki sağladığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra akyuvarların mikrofilaryaya yapışmasını kolaylaştırdığı, böylelikle parazit yüzey zarını değiştirerek veya doğrudan fagositik hücreleri uyararak da etki ettiğini gösteren veriler mevcuttur.

DEC, nehir körlüğü hastalığı filaryalarına (*Onchocerca volvulus*) ve lenfatik filariyazda (*Wuchereria bancrofti* ve *Brugia malayi*) etkindir. Ne yazık ki, DEC ile temas sonrasında tahrip olan dokulardaki mikrofilaryalardan serbestleşen parazit antijenlerine karşı oluşan konak inflamatuvar cevabının etkisi patolojiyi arttırabilmektedir. Son çalışmalar tek doz DEC tedavisinin 14-21 günlük tedavi şemalarıyla aynı başarı oranına sahip olduğunu ve uzun süreli tedavilerde görülen ciddi yan etkilerin izlenmediğini vurgulamaktadır. Filaryal enfeksiyonlardaki tedavi amaçlı kullanım dışında, DEC tek başına veya ivermektin veya albendazol ile kombine edilerek kitlesel kemoterapi programlarında da kullanılabilmektedir.

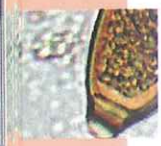
Avermektinler

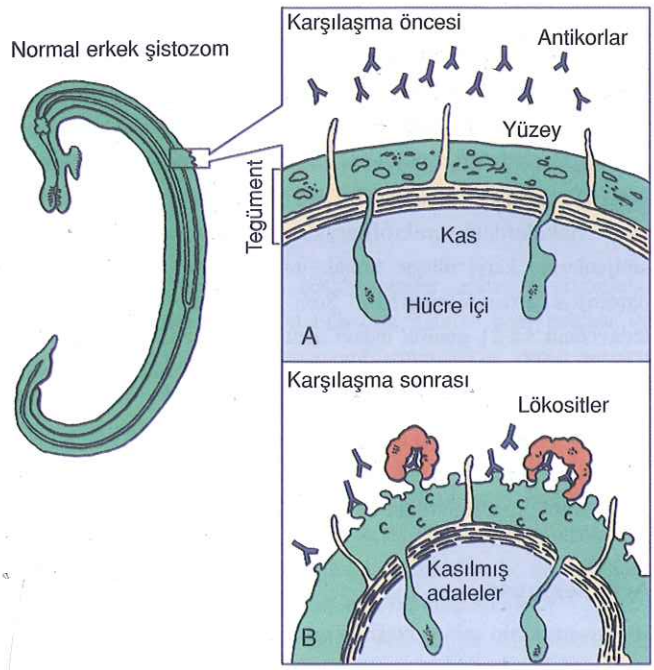
Bir avermektin olan ivermektin, sinir ve kas hücrelerinin zarlarındaki klorid kanalları ile ilişkiye girip hücrede hiperpolarizasyona bağlı felç ve sonucunda parazitin ölümüne neden olur. İlaç aynı zamanda *O. volvulus* dişisinin üreme yeteneğini bozar ve *O. volvulus* mikrofilaryasının konak immün sisteminden kaçınma yeteneğini değiştirir.

İvermektin yaygın olarak evcil ve çiftlik hayvanlarındaki bağırsağı delen nematod enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmakla birlikte, insandaki kullanımı oküler ve lenfatik filariyazla sınırlıdır. İvermektin, strongiyloidiyaz başta olmak üzere *Ascaris, Trichuris* ve *Enterobius* türleri gibi belli başlı bağırsak nematodların tedavisinde de kullanılmaktadır. Filariyaz tedavisinde kullanılan ivermektin, dietilkarbamazinden daha az yan etkiye neden olmakta, tek doz kullanım ile 6 ay kadar mikrofilaryaların yok olmasını sağlamaktadır. *O. volvulus*'un dokuları delen mikrofilaryasının yol açtığı ağır göz tutuluşu yapan onkoserkiyaz olgularının tedavisinde ivermektin çok dramatik iyileşmeler sağlamaktadır. İvermektinin onkoserkiyazlı hastalarda derideki mikrofilarya sayısını ileri derecede düşürmesi, endemik bölgelerdeki onkoserkiyaz bulaşını da ciddi olarak azaltmaktadır.

Pirazinoizokinolinler

Geniş bir yelpazede trematod ve sestodlara etkili olan prazikuantel, bir pirazinoizokinolindir. Duyarlı helmint tarafından hızla alınan ilaç **kalsiyum agonisti** olarak etki gösterir. Kalsiyumun çeşitli hücrelerin içine girmesi hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmakta, tetanik kas kasılmalarına neden olup tegümentin hasar görmesine yol açmaktadır. Prazikuantelin konak immün sistemiyle birlikte hareket edip sinerjetik antihelmintik etki gösterdiği anlaşılmıştır. İlaç parazit yüzeyinde ve tegümentinde hasara yol açıp, antikorların normalde yüzeyde bulunmayan parazit antijenlerine saldırmasına zemin hazırlar (Şekil 80-1). Antikorun bağlandığı bölgeye gelen konak akyuvarlarının ve





Şekil 80–1. Prazikuantelle karşılaşmadan önce, şistozom yüzeyindeki ve iç kısmındaki antijenleri hedefleyen pek çok antikoru engelleyebilmektedir. **A**, Erkek bir şistozomun sırt yüzeyinin enine kesiti. Prazikuantel ile karşılaştıktan 1-2 saniye sonra, ilacın oluşturduğu bir mekanizmayla şistozom tegümentine kalsiyum iyonları girer ve şistozomun adaleleri kasılır. **B**, şistozom yüzeyinde harici iyonlara karşı oluşan geçirgenlik değişimi küçük deliklerin veya balon benzeri yapıların oluşmasına ve neden olur, savunmasız kalan parazite antikorları yardımıyla bağlanan konak akyuvarları helminti öldürür (*Wingrad LB, Jr. ve ark.: Human Pharmacology: Molecular to Clinical, St Louis, Mosby, 1991'den alınmıştır.*)

komplemanın etkisiyle parazitte geri dönüşümü olmayan bir tahribat oluştuğu varsayılmaktadır.

Prazikuantel *Clonorchis*, *Opistorchis*, *Paragonimus* ve *Schistosoma* türleri başta olmak üzere çok sayıda trematoda etkilidir. Aynı zamanda *Echinococcus*, *Taenia* ve *Dipylidium* türleri gibi bazı sestodlara da etkili olduğu görülmüştür. Prazikuantel, şistozomiyaz, klonorşiyaz, opistorşiyaz ve bağırsak trematodları tedavisinde ilk seçilecek ilaçtır. Son yayınlarda, prazikuantelin, şistozomiyazda görülen karaciğer büyümesini azalttığı ve portal hipertansiyonu düşürdüğüne dair veriler mevcuttur. Pek çok sestod enfeksiyonunun prazikuantele olumlu yanıt verdiği görülmüştür. Prazikuantel tek başına veya albendazolle birlikte nörosistiserkoz ve ekinokokkal enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadır.

Fenoller

Bir fenol olan niklozamid, selektif olarak bağırsak sestodlarına etkili bir antihelmintiktir. Bağırsağı delen sestodlar tarafından emilen ilaç, nematodlar tarafından alınmaz. Mitokondiredeki oksidatif fosforilasyonu bozarak etki gösterir, helmint ATP'sinde azalma olması parazitin hareketini kısıtlar ve parazit dışkı ile dışarı atılır. Niklozamid insan ve hayvan sestod enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir.

Diğer Antihelmintik Ajanlar

Oksamnikin, metrifonat ve suramin gibi ilave antihelmintik ajanlar Tablo 80-2'de tanımlanmıştır. Bu ajanlar genellikle trematod (oksamnikin, metrifonat) ve filaryal (suramin) hastalıkların tedavisinde ikincil seçeneklerdir.

Sorular

1. Gelişmekte olan ülkelerdeki paraziter hastalıkların tedavi ve profilaksinde karşılaşılan zorluklar nelerdir?
2. Antiparaziter tedavinin hedefleri nelerdir ve bunların antibakteriyel tedaviden farkı nedir?
3. Aminokinolin analoglarının önemi nedir?
4. Antihelmintik ajanların kullanım stratejisinin, protozoal enfeksiyonlarda kullanılan ilaçlardan farkı nedir?

Kaynakça

Ali V, Nozaki T: Current therapeutics, their problems, and sulfur containing amino acid metabolism as a novel target against infections by "amitochondriate" protozoan parasites. Clin Microbiol Rev 20:164-187, 2007.

Baird JK: Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J Med 352:1565-1577, 2005.

Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH: Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev 19:111-126, 2006.

Doenhoff MJ, Kusel JR, Coles GC, Cioli D: Resistance of *Schistosoma mansoni* to praziquantel: Is there a problem? Trans R Soc Trop Med Hyg 96:465-469, 2002.

Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasitic infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23:233-242, 2004.

Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 14:114-128, 2001.

Geertz S, Gryseels B: Drug resistance in human helminths: Current situation and lessons from livestock. Clin Microbiol Rev 13(2):207-222, 2000.

Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A: Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med 357:1018-1027, 2007.

Leder K, Weller PF: Antiparasitic agents. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Secor WE, Nguyen-Dinh P: Mechanisms of resistance to antiparasitic agents. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U: History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. Clin Microbiol Rev 178:235-254, 2004.

Wingard LB Jr, et al (eds): Human Pharmacology: Molecular to Clinical, St Louis, Mosby, 1991.

81

İntestinal ve Ürogenital Protozoonlar

Çeviren: Mehmet Tanyüksel ve Süleyman Yazar

Protozoonlar insanların orofarinks, duodenum, ince bağırsak, kolon ve ürogenital sisteminde kolonize olabilir ve enfekte edebilirler. Bu parazitlerin büyük bir kısmı amipler ve kamçılılara aittir. Ayrıca silyalı, koksidyan ya da mikrosporidiyan parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlarla da karşılaşılabilmektedir (Tablo 81-1). Bu organizmalar **fekal-oral yolla** bulaşmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde intestinal protozoonların bulaşması, özellikle *Giardia* ve *Cryptosporidium* türlerinin neden olduğu birkaç ishalli salgınlar olmak üzere kreşlerde problemdir. Dünyanın diğer bölgelerinde, enterik protozoal enfeksiyonların yaygınlığı sanitasyonun arttırılması, içme suyunun klorlanması ve filtrasyonu ile kontrol altına alınabilir; fakat bu gelişmekte olan ülkelerde zor veya imkansız olabilmektedir.

Amipler

Amipler ilkel, **tek hücreli** mikroorganizmalardır. Yaşam döngüleri oldukça basittir ve iki döneme ayrılmaktadırlar: aktif olarak hareket edebilen, beslenen evre (trofozoit) ve hareketsiz, dirençli ve enfektif evre (kist). Çoğalmaları ikiye bölünerek (trofozoitin bölünmesi) ya da çok çekirdekli olgun kistin çok sayıda trofozoite dönüşmesi ile meydana gelmektedir. Hareket hücresel ektoplazmadan çıkan bir **psödopod** ("yalancı ayak") uzantısı ile başlar ve hücrenin geri kalanının salyangoz benzeri hareketle bu psödopoda doğru ilerlemesiyle tamamlanmaktadır. Amibik trofozoitler çevre şartları uygun olduğu sürece aktif hareket gösterirler. Kist formu çevre sıcaklığı ya da nem seviyesi düştüğü zaman şekillenir.

İnsanlarda bulunan amiplerin çoğu **kommensal** organizmalardır (*Entamoeba coli, Entamoeba hartmanni, Entamoeba dispar, Entamoeba moshkovskii, Entamoeba gingivalis, Endolimax nana, Iodamoeba bütschlii*). Buna rağmen *Entamoeba histolytica* önemli bir insan patojenidir. Diğer amipler özellikle *Entamoeba polecki*, insanlarda hastalığa neden olabilir, fakat nadiren izole edilir. *Blastocystis hominis*'in patojenitesi ise hala tartışmalıdır. Bazı serbest yaşayan amipler (*Naegleria fowleri, Acanthamoeba* türleri) toprakta ve ılık tatlı suda ya da yüzme havuzlarında bulunurlar; meningoensefalit veya keratite sebep olarak fırsatçı insan patojeni olabilmektedirler.

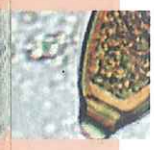
Entamoeba histolytica

Fizyoloji ve Yapı

E. histolytica'nın kist ve trofozoit formları enfekte hastaların dışkı örneklerinde tespit edilmiştir (Şekil 81-1). Trofozoitler kalın bağırsak kriptlerinde de bulunabilirler. Sulu taze dışkılarda, aktif hareket eden trofozoitler görülebilirken katı dışkılarda görülen tek form genellikle kistlerdir. Amibiyazın tanısında *E. histolytica*'nın trofozoit/kistleri ve bunların kommensal amipler ile ayrımı konusu önemlidir.

Patogenez

Kistler ağız yoluyla alındıktan sonra gastrik asitlerin etkisi ile parçalandığı mideden geçerler, duodenumda patojenik trofozoitler olarak serbest kalırlar. Trofozoitler ikiye bölünür ve kalın bağırsakta geniş lokal nekrozlar oluştururlar. Bu doku harabiyetinin temelinde bir **sitotoksin** ürününün olduğuna inanılmasına rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. *E. histolytica* trofozoitlerinin galaktoz-inhibitable adherens proteinleri aracılığıyla konak hücresine tutunması sitoliz ve dokularda nekroz oluşumu için gereklidir. Trofozoitlerin kolon epitel hücreleri, insan nötrofilleri, lenfositleri ve monositlerinin lizisi, konak hücre membranındaki permeabilitenin letal değişimi ile ilgilidir ve bu da hücre içi kalsiyum seviyesinin irreversibl artışı ile sonuçlanır. Nötrofillerin lizisinden sonra toksik nötrofil birleşenlerinin serbest kalması doku yıkımlarına katkıda bulunur. İntestinal mukozada enflamasyon, kanama ve sekonder bakteri enfeksiyonlarıyla birlikte şişe benzeri ülserler vardır. Daha derin mukozalara invazyon ile peritoneal boşluk içerisine geçiş olabilir. Bu durum öncelikle karaciğer sonra akciğer, beyin ve kalp gibi diğer



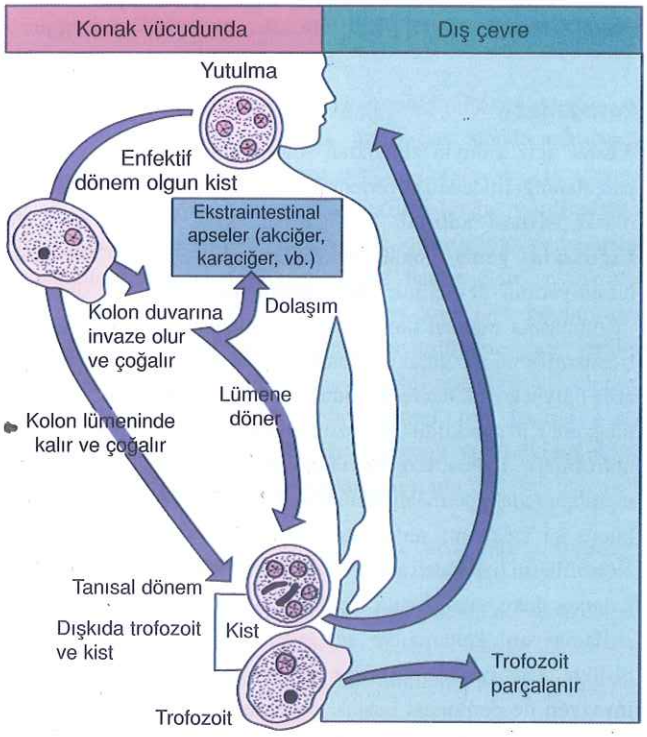
Tablo 81-1. *Entamoeba histolytica* ve *Entamoeba coli*'nin Morfolojik Tanımlanması

	*E. histolytica**	*E. coli*
Boyut (çap, μm)		
Trofozoit	12-50 μm	20-30 μm
Kist	10-20 μm	10-30 μm
Periferik nükleer kromatinlerin modeli	İnce, daire şeklinde dağılmış	Kaba, kümeler halinde
Karyozom	Sentral, düzenli	Asentral, kaba
Yutulmuş eritrosit	Var	Yok
Kist yapısı		
Nükleus sayısı	1-4	1-8
Kromatoid cisimcikler	Yuvarlak sonlanır	Çalı demeti şeklinde sonlanır

**E. histolytica* morfolojik olarak *E. dispar* ve *E. moshkovskii*'den ayırt edilememektedir.

organların da tutulumuna sebep olmaktadır. Ekstraintestinal amibiyaz, trofozoitler ile ilişkilidir. Amipler sadece oksijen basıncının düşük olduğu ortamlarda bulunurlar çünkü yüksek oksijen konsantrasyonlarında ölürler.

Son zamanlarda, lektin bağlanması, zimodem analizi, genom DNA analizi ve spesifik monoklonal antikorlar ile boyama invaziv *E. histolytica* suşlarının ayrımında marker olarak kullanılmaktadır.



Şekil 81–1. *Entamaoeba histolytica*'nın yaşam döngüsü.

Morfolojik olarak *E. histolytica* tanısı konan amip gerçekte üç farklı türdür. Patojenik tür *E. histolytica* ile nonpatojenik türler olan *E. dispar* ve *E. moshkovskii*'dir. Zimodem profilleri ile biyokimyasal, moleküler ve immünolojik farklılıklar stabildir ve bu üç türün varlığını desteklemektedir. Ancak bu üç tür morfolojik olarak birbirinden ayırt edilememektedirler.

Epidemiyoloji

E. histolytica dünya çapında yayılım göstermektedir. Alaska, Kanada ve Doğu Avrupa gibi soğuk bölgelerde bulunmasına rağmen, insidansının en yüksek olduğu yerler zayıf sanitasyonun ve kontamine suyun bulunduğu tropikal ve subtropikal bölgelerdir. Bu bölgelerde enfekte popülasyon ortalama olarak %10-15'tir, bazı bölgelerde ise %50 kadardır. Enfekte kişilerin çoğu asemptomatik taşıyıcılardır ki bunlar *E. histolytica*'nın diğer kişilere geçişi için rezervuar görevi görür. ABD'de enfeksiyon prevalansı %1-2'dir.

E. histolytica ile enfekte kişilerin dışkılarındaki non enfeksiyöz ve enfektif kistler atılır. Trofozoitler dış ortamda veya ağız yoluyla alındıklarında mideden geçerken ölmektedirler. Dolayısı ile su ve yiyeceklerdeki kontaminasyonun temel kaynağı kistleri atan asemptomatik taşıyıcılardır. Bu özellikle, akıl hastalarının bulunduğu hastaneler, ordu ve mülteci kampları, hapishaneler ve kalabalık kreşlerde problemdir. Sinekler ve hamam böcekleri *E. histolytica* kistlerinin taşınmasında vektör olarak görev yapabilmektedirler. Kistleri içeren lağım, su kaynaklarını, kuyuları, pınarları ve insan atıklarının gübre olarak kullanıldığı tarım alanlarını kontamine edebilmektedir. Son olarak amibiyazın yaygın olduğu homoseksüel popülasyonlarda kistler oral-anal cinsel yolla da geçebilmektedir. Cinsel yolla direkt trofozoitlerin geçişi kutanöz amibiyaza neden olabilmektedir.

Klinik Belirtiler

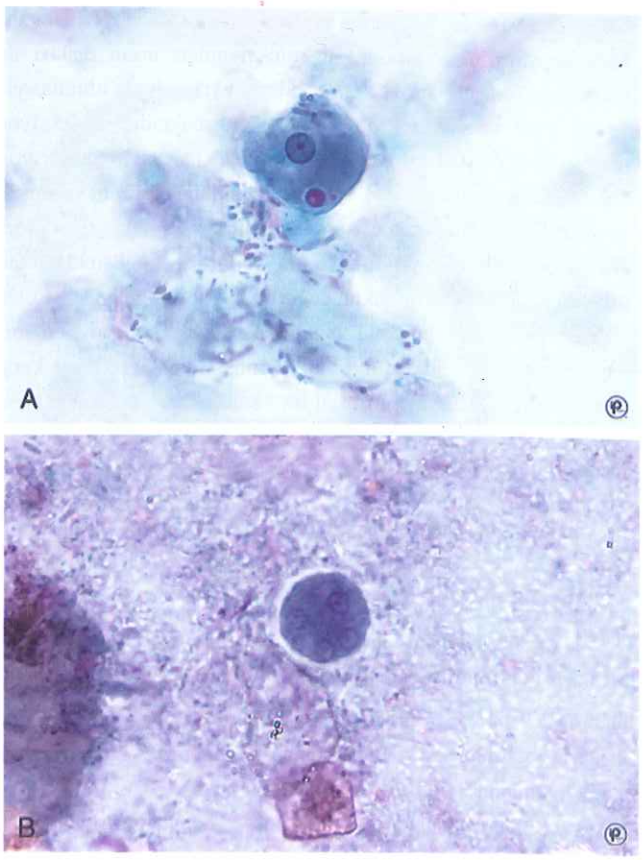
Enfeksiyonun ortaya çıkışı taşıyıcılık, intestinal amibiyaz ya da ekstraintestinal amibiyaz ile sonuçlanabilir. Eğer *E. histolytica* suşları düşük virülansa sahipse, inokülum az ise ya da hastanın immün sistemi bozulmamışsa, organizmalar ürer ve kistler klinik semptomlar görülmeksizin dışkı ile atılabilir. *E. histolytica*'nın neden olduğu enfeksiyonlar asemptomatik olabilmesine rağmen, çoğu asemptomatik kişiler noninvaziv *E. dispar* ya da *E. moshkovskii* ile enfektedirler ve ayrımları spesifik izoenzim profillerine (zimodem) bakılarak yapılır. DNA tabanlı analizler, kompleman aracılı lizise duyarlılık ve lektin concanavalin A varlığında aglütinasyon olmaması ile tanımlanır. Düşük endemik bölgelerdeki *E. histolytica* taşıyıcıların belirlenmesi epidemiyolojik açıdan önemlidir.

İntestinal amibiyazlı hastalarda kalın bağırsakta gelişen doku yıkımlarına bağlı olarak klinik semptomlar gelişebilir. Bunlar karın ağrısı, kramp ve ishal ile kolittir. Hastalığın daha ciddi durumlarında her gün çok sayıda kanlı dışkılama karakterizedir.

Enfeksiyonun sistemik belirtileri (ateş, lökositoz, rigor) ekstraintestinal amibiyazlı hastalarda mevcuttur. Karaciğer ilk olarak etkilenir çünkü kandaki trofozoitler bu organ yoluyla geçiş yaparak taşınmaktadırlar. Apse formasyonu yaygındır (Klinik Olgu 81-1). Sağ lop genellikle çok etkilenir. Hepatomegali ile karaciğer üzerinde ağrı ve diyaframda genişleme görülmektedir.

Laboratuvar Tanı

Dışkıda *E. histolytica* trofozoitleri (Şekil 81-2) ile kistlerin ve dokuda trofozoitlerin tespiti amibik enfeksiyonlar için tanısaldır. Bu amiplerin kommensal amipler arasındaki farklılıklar olduğu kadar polimorf nüveli lökositlerle amipler arasındaki farklılıklar da iyi bilinmelidir. Dışkı örneklerinin mikroskobik incelemesi yetersizdir, çünkü protozoonlar örneklerde homojen olarak dağılmazlar ve parazitler apselerin kenarlarında ve intestinal ülserlerde yoğunlaşırlar, dışkı ve nekrotik apse merkezlerinde bulunmazlar. Bundan dolayı çoklu dışkı örnekleri toplanmalıdır. Ekstraintestinal amibiyaz bazen karaciğer ve diğer organlar için tarama yöntemleri kullanılarak tanımlanabilir. Apse materyallerinin mikroskobik incelemesi ile birlikte spesifik serolojik testler tanıyı doğrulayabilir. Hemen hemen tüm hepatik amibiyazlı ve intestinal hastalığı olan kişilerin çoğu (%80'den daha çok) kliniğe başvurdukları zaman pozitif serolojik bulgulara sahiptir. Bu durum, pozitif serolojik sonuçların prevalansının daha yüksek olduğu endemik bölgelerde daha az yararlı olabilir. Ekstraintestinal amibiyazlı hastaların dışkı muayenesi genellikle negatiftir. Araştırmacılar konvansiyonel mikroskobik ve serolojik testlere ek olarak *E. histolytica*'nın (nonpatojen *E. dispar* ve *E. moshkovskii*'ye karşı) patojen suşlarını belirleyen polimeraz zincir reaksiyonu ve DNA-prob analizine ek olarak dışkı antijenlerini tespit eden birkaç immünolojik test geliştirmişlerdir. Bu yeni diagnostik yaklaşımlar ümit vericidir ve ticari olarak mevcuttur.



Şekil 81–2. *Entamoeba histolytica* trofozoiti **(A)** ve kisti **(B)**. Trofozoitler hareketli ve 12–60 µm'ye kadar değişen boyutta (ortalama 15-30 µm). Hücre içindeki tek nükleus, merkezde yuvarlak bir nokta (karyozom) ve nükleer membran etrafında dağılmış kromatin tanecikleri içerir. Sitoplazmada yutulmuş eritrosit olabilir. Kistler daha küçüktür (10-20 µm, ortalama 15-20 µm) ve 1-4 nükleus (genellikle 4) içerir. Sitoplazmada yuvarlak kromatoid cisimcikler olabilir. *(Marler LM, et al: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.)*

Klinik Olgu 81–1. HIV ve Amibik Karaciğer Apsesi

Liu ve arkadaşları (J Clin Gastroenterol 33:64-68, 2001) 45 yaşında, intestinal ve hepatik amibiyazı olan homoseksüel bir erkek tanımlamışlardır. Bu tanıma göre; hastada başlangıçta sağ üst kadranda ağrıyı izleyen aralıklı ateş ve ishal mevcuttu. Hastaneye başvurduğunda, ateşi yoktu, beyaz kan sayısı artmış ve karaciğer fonksiyon testleri anormaldi. Dışkı incelemesi gizli kan ve beyaz kan hücreleri yönünden pozitifti. Hastaya kolonoskopi yapıldı ve kolon ile rektumda multible odaklı ülserler belirlendi. Kolon biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesinde; çok sayıda trofozoitin belirlenmesiyle amibik kolit tanısı doğrulandı. Abdominal ultrasonda karaciğerde apse ile uyumlu büyük heterojen kitleler görüldü. Apselerin perkütan drenajında çikolata benzeri püy görüldü, apselerin kenarlarından yapılan biyopsi örneklerinde amip görülmeyip sadece nekrotik materyaller gözlendi. Amibik 16S rRNA'nın PCR amplifikasyonları da *Entamoeba histolytica* yönünden pozitif bulundu. Hasta, luminal amipleri eradike etmek için iyodokinolu takiben metronidazol ile tedavi edildi. Ayrıca, hastanın Tayland'a iki ay önceki yolculuğunda hastalık şikayetlerinin başladığı ortaya çıktı. Yapılan HIV serolojisi de pozitif bulundu. Hasta antiamibik tedaviden sonra hızlı bir şekilde düzeldi ve antiretroviral tedavi tamamlandı.

Amibik kistler homoseksüel erkeklerin dışkı örneklerinde sık sık belirlenmesine rağmen, batı ülkelerinde daha önce yapılan çalışmalar hemen hemen bütün izolatların nonpatojen tür olan *E. dispar*'a ait olduğunu ve HIV pozitif kişilerde invaziv amibiyazın nadir olduğunu göstermiştir. Bu olgu, amibik karaciğer apsesi ve kolit gibi invaziv amibiyazın HIV enfeksiyonuna eşlik edebileceğini göstermiştir. *E. histolytica'nın* endemik olduğu bölgelerde yaşayan ya da buralara yolculuk hikayesi olan HIV pozitif hastalarda HIV enfeksiyonu ile invaziv amibiyaz arasında muhtemel bir ilişki olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Akut fulminan amibiyazda iyodokinolu takiben metronidazol ile tedavi uygulanmaktadır. Asemptomatik taşıyıcılar iyodokinol,

diloksanid furoat veya paramomisin ile eradike edilebilir. Daha önce de belirtildiği gibi insan enfeksiyonları insan dışkısı ile kontamine olmuş yiyecek ve içeceklerin ağız yoluyla alınmasıyla ya da özel cinsel temaslar sonucu oluşmaktadır. Enfeksiyon döngüsünün ortadan kaldırılması için yeterli sanitasyon önlemlerinin alınması ve bulaş yolları hakkında eğitimin verilmesi gerekir. Suyun filtrelenmesi ve klorlanması bu parazit ve diğer enterik parazitlerin yayılımını sınırlayabilir, fakat gelişmekte olan ülkelerin çoğunda bu mümkün değildir. Doktorlar gelişmekte olan ülkelere giden yolcuları, su (buzları da içermektedir), soyulmamış meyve ve çiğ sebze tüketimi konusundaki risklere karşı uyarmalıdır. Su kaynatılmalıdır, sebze ve meyveler ise tüketilmeden önce iyice temizlenmelidir.

Diğer İntestinal Amipler

İnsanların gastrointestinal sisteminde parazit olabilen diğer amipler *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. polecki*, *E. nana*, *I. bütschlii* ve *Blastocystis hominis*'tir. Primer olarak domuz ve maymunların paraziti olan *E. polecki* insanlarda sulu, geçici ishallere neden olabilir. *E. polecki*, enfeksiyonlarının tanısı dışkı örneklerinde kistlerin belirlenmesi ile doğrulanır. Tedavi ise *E. histolytica* enfeksiyonundaki ile benzerlik göstermektedir.

B. hominis, önceleri nonpatojen bir maya olarak değerlendirilirdi, şimdi ise taksonomik pozisyonu ve patojenitesine dair önemli tartışmalar vardır. *B. hominis* son zamanlarda 18S rRNA analizi ve diğer moleküler bulgular temel alınarak Chromista alemine yerleştirilmektedir. *B. hominis*, insanda parazit olan ilk Chromist olarak bilinir. Bu organizma inatçı (persistan) ishalli kişilere ek olarak asemptomatik kişilerin dışkı örneklerinde de bulunur. Hastalığa neden olan diğer intestinal patojenlerin olmadığı durumlarda bu parazitin çok sayıda olduğu (immersiyon mikroskopide her alanda 5 veya daha fazla sayıda) bildirilmiştir. Bazı araştırıcılar ise "semptomatik blastosistoz"ı saptanamayan bir patojene veya fonksiyonel bağırsak bozukluklarına bağlamaktadır. Bu organizmalar nativ preparatlarda ya da dışkı yaymalarının trikrom boyanması ile belirlenmektedir. İyodokinol ya da metronidazol ile tedavi parazitin eradikasyonu için başarılıdır ve semptomları hafifletir. Bununla birlikte, bu organizmanın hastalıktaki kesin rolü ispat edilememiştir.

Nonpatojen intestinal amipler önemlidir, çünkü *E. histolytica*, *E. polecki* ve *B. hominis*'ten ayırt edilmeleri gerekir. Bu özellikle kontamine gıda ve suya maruz kalmış kişilerden toplanan dışkı örneklerinde sık görülen *E. coli* için geçerlidir. İntestinal amiplerin doğru tespiti için boyalı ve boyasız dışkı preparatlarında kist ve trofozoitler dikkatli bir şekilde incelenmelidir (Tablo 81-1). Keza, *E. histolytica*'nın, *E. dispar* ve *E. moshkovskii*'den ayrımı günümüzde spesifik immünolojik testler kullanılarak yapılmaktadır.

Kamçılılar

Giardia lamblia (*duodenalis/intestinalis*), *Dientamoeba fragilis* ve *Trichomonas vaginalis* klinik önemi olan kamçılılardır. *Chilomastix mesnili* (enterik) ve *Trichomonas tenax* (oral) gibi kommensal nonpatojen kamçılılar da gözlenebilir. *Giardia* organizmaları, *E. histolytica*'ya benzer şekilde, yaşam döngülerinde kist ve trofozoit evrelerine sahiptir. *Trichomonas* ve *Dientamoeba* türlerinde ise kist evresi gözlenmez. Amiplerden farklı olarak kamçılıların çoğu sıvı ortamda kamçı hareketi ile yer değiştirirler. Kamçılıların neden olduğu hastalık mekanik irritasyon ve enflamasyon sonucudur. Örneğin: *G. lamblia* (*duodenalis/intestinalis*) intestinal villuslara emici disk ile tutunarak lokalize doku hasarlarına neden olur. *E. histolytica*'da görüldüğü gibi geniş doku hasarlı doku invazyonları kamçılılarda nadirdir.

Giardia lamblia (G. duodenalis; G. intestinalis)

Literatürde bu parazit *G. intestinalis*, *G. lamblia* ve *G. duodenalis* olarak verilmektedir ki bu durum bu kamçılının sınıflandırılmasındaki ve adlandırılmasındaki belirsizliği yansıtmaktadır. Sonraki çalışmalar türleri belirlemeyi ve düzenlemeyi zorunlu tutmuştur; ancak ABD'de çoğunlukla *G. lamblia* olarak kullanılmaktadır ve bu literatürde de kullanılmıştır.

Fizyoloji ve Yapı

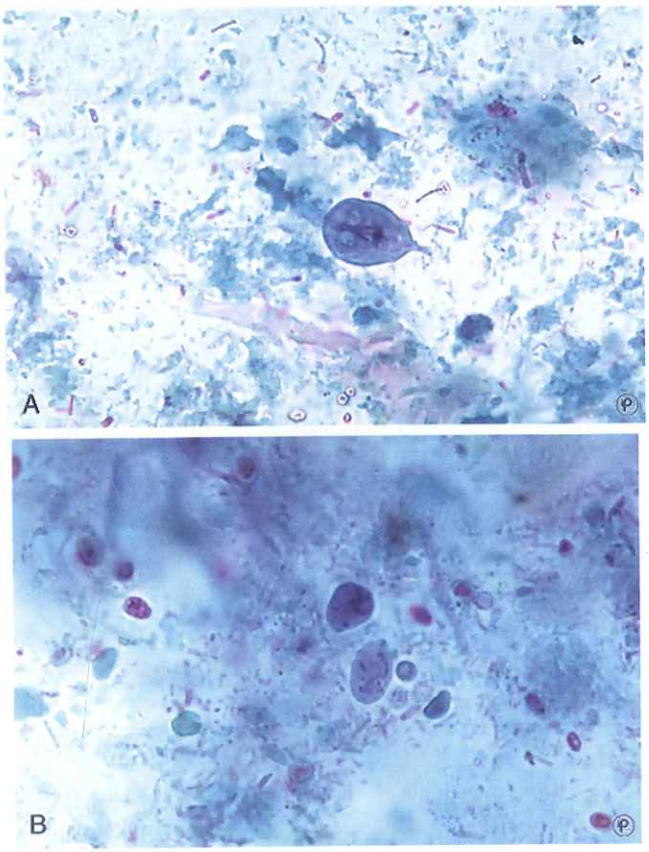
Giardia lamblia'nın hem kist hem de trofozoit formu enfekte kişilerin dışkı örneklerinde saptanmaktadır (Şekil 81-3).

Patogenez

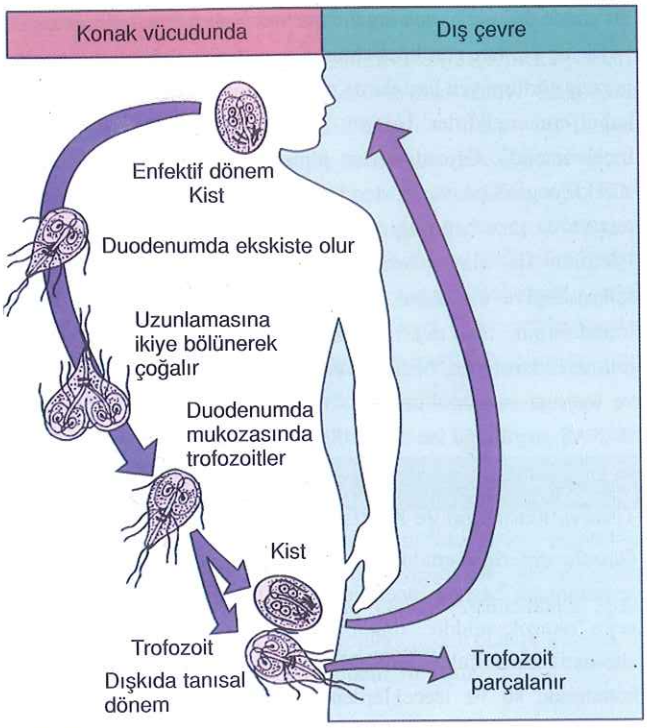
Giardia lamblia ile oluşan enfeksiyonlar, kistlerin ağız yoluyla alınmasıyla başlamaktadır (Şekil 81-4). İnsan için minimum enfeksiyon dozu yaklaşık olarak 10-25 kisttir. Gastrik asit ekskistasyonu harekete geçirir ve organizmaların **ikiye bölünerek** çoğaldığı yer olan duodenum ve jejunumda trofozoitler serbest kalır. Trofozoitler, intestinal villuslara ventraldeki emici diskleriyle tutunurlar. Villus uçlarında düzleşme belirebilir ve lenfoid foliküllerde hiperplazili mukoza enflamasyonu gözlenmesine rağmen, açık doku nekrozları yoktur. Ayrıca, gastrointestinal sistem boyunca hastalığın metastatik dağılımı çok nadirdir.

Epidemiyoloji

Giardia türleri dünya çapında bir dağılıma sahiptirler ve göl, akarsu ile dağlık bölgelerin çoğunda silvatik ya da "yabani hayat" özelliği gösterirler. Bu silvatik yaşam kunduz ve misk faresi gibi rezervuar hayvanlardan kaynaklanmaktadır. Giyardiyaz yeterince arıtılmamış kontamine suların tüketimi, kontamine sebze ve meyvelerin çiğ olarak tüketimi ya da fekal-oral veya oral-anal yoldan kişiden kişiye aktarılması ile kazanılır. Kist formları su



Şekil 81–3. *Giardia lamblia* trofozoit (A) ve kist (B). Trofozoitler 9-12 µm uzunluğunda ve 5-15 µm genişliğindedir. Kamçılar, büyük merkezi karyozomlu iki nükleus, intestinal villuslara tutulmasını sağlayan büyük ventral emici disk ve nükleus altında uzanan iki parabazal cisimcik mevcuttur. Trofozoitlerin morfolojik görüntüleri yukarıda görüldüğü gibidir. Kistler daha küçüktür. 8-12 µm uzunluğunda ve 7-10 µm genişliğindedir. Dört nükleus ve dört parabazal cisimcik bulunur. *(Marler LM, et al: Parasitology CD-ROM. Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.)*



Şekil 81–4. *Giardia lamblia*'nın yaşam döngüsü.

arıtma tesislerinin çoğunda kullanılan klor konsantrasyonlarına (milyonda 1-2) dirençlidir. Bu nedenle suların yeterli arıtımı için kimyasallı filtrasyonlar kullanılmalıdır.

Giardia enfeksiyonları ile ilgili risk faktörleri yetersiz sanitasyon durumları, endemik olarak bilinen bölgelere yolculuk (kontamine dağ ırmaklarının), kreşler ve oral-anal seksüel temastır. Enfeksiyonlar endemik bölgelerdeki kreşlerde ve kurumsal bölgelerde ya da enfekte çocukların aile bireylerinde salgınlar halinde şekillenebilir. Elleri dikkatli bir şekilde yıkamak ve enfekte kişilerin hepsinin tedavi edilmesi bu bölgelerde enfeksiyonların yayılımını engellemek açısından önemlidir.

Klinik Belirtiler

Giardia enfeksiyonları ya asemptomatik taşıyıcı (enfekte kişilerin yaklaşık %50'sinde gözlenir) ya da hafif ishalden ağır malabsorbsiyon sendromlarına kadar değişen kliniklerle sonuçlanabilir (Klinik Olgu 81-2). Semptomatik hastalıklar gelişmeden önceki inkübasyon süresi ortalama 1-4 haftadır (ortalama 10 gün). Hastalık kötü kokulu, sulu ishal, karın ağrısı, midede gaz toplanması ve steatore ile ani bir şekilde başlar. Doku yıkımları olmadığı için dışkı örneklerinde kan ve mukus çok nadirdir. Birden fazla relaps ve kronik hastalık gelişmesine rağmen 10-14 gün sonra spontan olarak düzelme olur. Giyardiyaz özellikle immunoglobulin A eksikliği ya da intestinal divertiküllü hastalar için problemdir.

Laboratuvar Tanı

İshal ve abdominal rahatsızlıkların başlamasıyla, dışkı örnekleri kist ve trofozoitler yönünden incelenmelidir (Şekil 81-3). *Giardia*'nın dışkıda "görülmesi" günlük olarak değişebilir, belirli

Klinik Olgu 81–2. İlaca Dirençli Giardiayaz

Abboud ve arkadaşları (Clin Infect Dis 32:1792-1794, 2001) metronidazol ve albendazol dirençli, nitazoksanid ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş bir giyardiyaz olgusu tanımlamışlardır. Bu tanımlamaya göre, hasta 32 yaşında, inatçı ishal nedeni ile hastaneye başvuran AIDS'li homoseksüel bir erkekti. Dışkı incelemesinde, çok sayıda *Giardia duodenalis* (*G. lamblia*) kisti mevcuttu. Hastaya beş kez uygulanan metronidazol ve albendazol tedavisi kist atılımı veya ishalde düzelme olmaksızın başarısız oldu. Kombine antiretroviral tedavi de uygulanmasına rağmen, tedavinin etkisiz olduğu ve viral genotipik analizinde çoğu antiretroviral ilaçlara yüksek dirençle ilgili mutasyonlar olduğu tespit edildi. Hastanın giyardiyaza yönelik nitazoksanid ile tedavisi sonrasında ishali kesilerek dışkıda kist atılımı incelemesi negatif olarak bulundu. Hem metronidazol hem de albendazole dirençli enfektif *G. lamblia* suşu in vivo ve in vitro çalışmalarla doğrulandı. Dirençli giyardiyaz olguları için nitazoksanidin yararlı bir alternatif tedavi olabileceği düşünülebilir.

bir günde dışkıda birçok organizma mevcutken ertesi gün az sayıda veya hiç parazit görülmeyebilir. Bu nedenle, doktorlar intestinal parazit görülmeyen hastalarda tek bir negatif örnek sonucunu asla kabul etmemelidirler. Üç gün boyunca her gün bir dışkı örneği incelenmelidir. Giyardiyazdan şüphelenilen hastanın dışkı örneği sürekli negatif çıkıyorsa, duodenal aspirasyon, Entero-Test, string test ya da ince bağırsağın üst kısmından biyopsi yapılması gibi işlemler ile ilave örnekler toplanmalıdır. Konvansiyonel mikroskopiye ek olarak **dışkı antijenlerini** belirleyen birkaç immünolojik test ticari olarak mevcuttur. Bu testler, çapraz immunelektroforez, enzim immunoassay, immunokromatografik ve indirekt immunofluoresans boyasıdır. Bu testlerin duyarlılığı %88-98, özgüllüğü ise %87-100 olarak rapor edilmiştir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Giardia türlerinin eradikasyonu için asemptomatik taşıyıcılar ve semptomatik hastalar önemlidir. Tercih edilen ilaç metronidazol veya nitazoksaniddir; tinidazol, paromomisin ve kinakrin de alternatif olarak kullanılabilir. Giyardiyazda korunma ve kontrolde kontamine su ve içeceklerden kaçınma, özellikle yolcular ve dışarıda çalışanlar için önemlidir. Korunma, hastalığın insidansının yüksek olduğu endemik bölgelerdeki veya göl ve akarsulardan sağlanan içme sularının kaynatılması ile sağlanabilir. Belediye su kaynaklarının filtrasyon sistemlerinin uygun şekilde bakımı da önemlidir, çünkü kistler standart klorlama prosedürlerine dayanıklıdır. Kamu sağlığı çalışanları hastalığın dağılmasını önlemek için rezervuarları belirlemelidir. Ek olarak yüksek riskli seksüel davranışlardan kaçınılmalıdır.

Dientamoeba fragilis

Fizyoloji ve Yapı

D. fragilis başlangıçta bir amip olarak sınıflandırılmıştır fakat trofozoitin iç yapısı tipik bir kamçılıdır. Kist evresi ise tanımlanmamıştır.

Epidemiyoloji

D. fragilis dünya genelinde bir dağılıma sahiptir. Narin yapılı trofozoitin bulaşımı tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı araştırıcılar organizmanın *E. vermicularis* yumurtalarındaki gibi koruyucu bir kabuk içinde kişiden kişiye taşındığını düşünmektedirler. Fekal-oral ve oral-anal yoldan da geçiş olmaktadır.

Klinik Belirtiler

D. fragilis enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir, çekum ve kolonun yukarısında kolonize olurlar. Ancak bazı hastalarda abdominal ağrı, gaz, geçici ishal, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi semptomatik rahatsızlıklar gelişebilir. Bu durum intestinal mukozada irritasyon olmasına rağmen bu kamçılıların doku invazyonunu kanıtlamaz.

Laboratuvar Tanı

Enfeksiyon dışkı örneklerinin mikroskobik muayenesinde tipik trofozoitlerin görülmesi ile doğrulanır. Trofozoit küçüktür (5-12 µm) ve bir ya da iki nükleusa sahiptir. Sentral karyozom dört ile altı ayrı granül içerir. Parazitin atılımı günden güne önemli derecede farklılıklar gösterir ve bu birkaç dışkı örneğinin toplanmasını gerektirir. Dışkı örneklerinin düzenli incelenmesi yararlı olmaktadır.

Tedavi, Koruma ve Kontrol

D. fragilis enfeksiyonları için seçilen tedavi iyodokinoldür, tetrasiklin ve paromomisin de alternatif olarak kabul edilir. Bu kamçılının rezervuarı ve yaşam döngüsü bilinmemektedir. Bu nedenle korunma ve kontrol için spesifik önerilerde bulunmak zordur. Ancak, enfeksiyondan yeterli sanitasyon şartlarını sağlayarak korunulabilir. *Enterobius* enfeksiyonlarının eradikasyonu, *Dientamoeba* enfeksiyonlarının bulaşmasını da azaltabilir.

Trichomonas vaginalis

Fizyoloji ve Yapı

T. vaginalis intestinal bir protozoon değildir, daha ziyade ürogenital enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Bu kamçılıdaki hareketten; dört kamçı ve kısa dalgalanan membran sorumludur. *T. vaginalis* yalnızca trofozoit olarak bulunur ve kadınlarda üretra ile vajinada, erkeklerde ise üretra ile prostatik bezlerde yaşamaktadır.

Epidemiyoloji

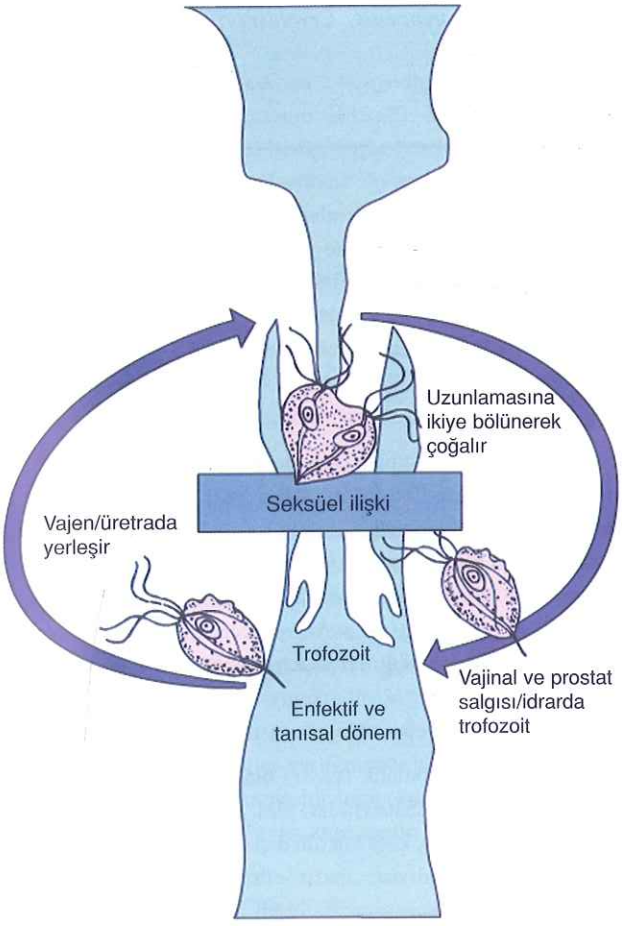
Bu parazit, seksüel yolla bulaşan dünya çapında oldukça yaygın bir parazittir (Şekil 81-5). Enfeksiyonun (tuvalet eşyaları ve iç çamaşırı ile) bulaşması trofozoit formların labilitesi ile sınırlandırılmış olmasına rağmen bazen gerçekleşebilir. Anne enfekte ise doğum sırasında anneden bebeğe de geçebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu parazitin prevalansı %5-20, erkeklerde ise %2-10'dur.

Klinik Belirtiler

Enfekte kadınların çoğu asemptomatiktir veya az miktarda sulu vajinal bir akıntı mevcuttur. Vajinitler geniş çapta enflamasyon, epitel hücrelerde yıkım, kaşınma, yanma ve ağrılı idrara çıkma ile birlikte şekillenebilir. Erkekler primer asemptomatik taşıyıcılardır ve kadınlarda enfeksiyon için rezervuar konak olarak taşıyıcı bir rol oynarlar. Bununla birlikte, erkeklerde nadiren üretrit, prostatit ve diğer ürogenital problemler görülebilmektedir.

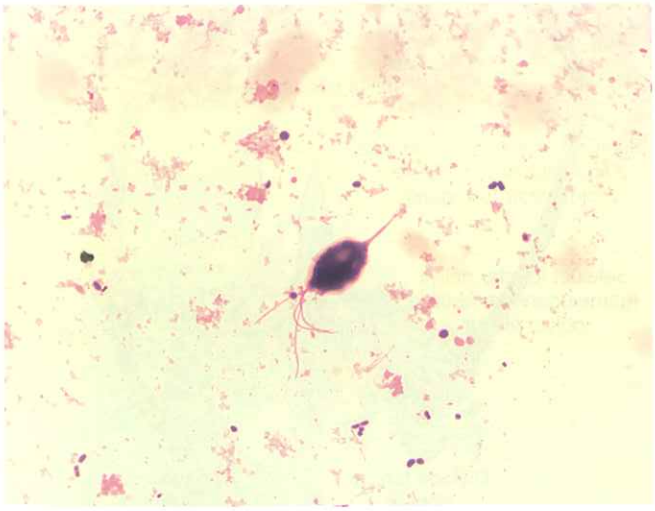
Laboratuvar Tanı

Mikroskobik muayenelerde karakteristik trofozoitler için vajinal veya üretral akıntı tercih edilmektedir (Şekil 81-6). Boyalı (Giemsa, Papanicolau) veya boyasız yaymalar incelenebilir.



Şekil 81–5. *Trichomonas vaginalis*'in yaşam döngüsü.

Tanıyı doğrulamak için organizmanın kültürü yapılabilir (%93 duyarlılık) veya monoklonal floresan antikor boyalar (%86 duyarlılık) kullanılabilir. Nükleik asit prob analizi de ticari olarak mevcuttur. Serolojik testler ise epidemiyolojik araştırmalar için yararlı olabilir.



Şekil 81–6. *Trichomonas vaginalis* trofozoit. Trofozoit 7-23 µm uzunluğunda 6-8 µm genişliğinde (ortalama 13x7 µm). Kamçı ile kısa dalgalanan membran bir uçtadır ve aksostil parazitin merkezi boyunca uzanır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavide metronidazol tercih edilmektedir. Reenfeksiyonların önlenebilmesi için eşlerin her ikisi birlikte tedavi edilmelidir. Metronidazol direnç durumu bildirilmiştir ve daha yüksek dozla tekrar tedavi gerektirmektedir. Son zamanlarda yetişkinlerde trikomonyaz tedavisi için tinidazol kullanılabileceği FDA tarafından onaylanmıştır ve metronidazole cevap vermeyen olgularda veya ilk tedavi aşamalarında da kullanılabilir. Kişisel hijyen, çamaşırların ve tuvalet malzemelerinin ortak kullanımından kaçınmak ve güvenli cinsel ilişki enfeksiyondan korunmada rol oynar. Erkeklerde taşıyıcılığın eliminasyonu enfeksiyonun eradikasyonu açısından önemlidir.

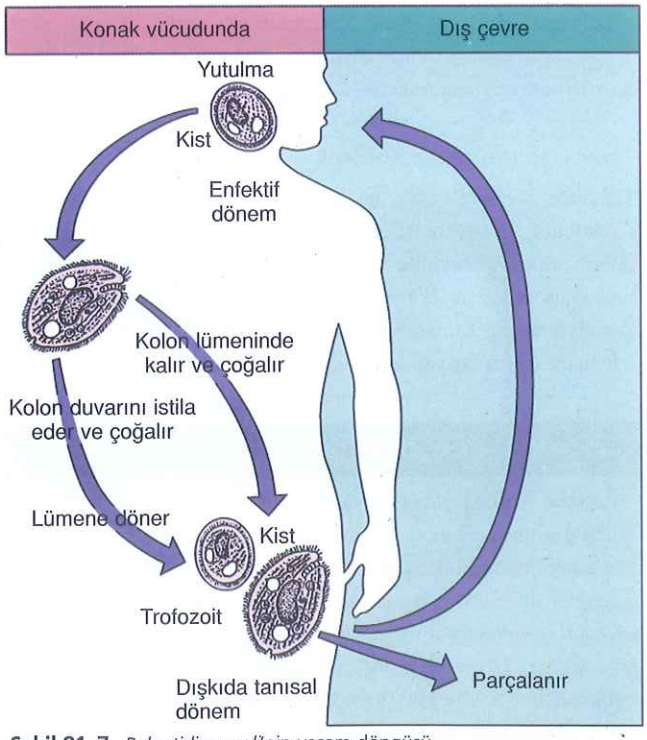
Kirpikliler

İntestinal bir protozoon olan *Balantidium coli*, kirpikliler grubunun insan için patojen olan tek üyesidir. *B. coli*'nin neden olduğu hastalık amibiyaza benzer çünkü organizmanın, doku invazyonuna ve intestinal ülserasyonlara neden olan proteolitik ve sitotoksik enzimlere sahip olduğu belirlenmiştir.

Balantidium coli

Fizyoloji ve Yapı

B. coli'nin yaşam döngüsü basittir; enfektif kistlerin ağızdan alınmasını, ekskistasyonunu ve kalın bağırsak, çekum ve ileum ucundaki mukozal dokuya trofozoitlerin invazyonunu içerir (Şekil 81-7). Trofozoit hareketi kıl benzeri kirpiklerle sağlanır. Morfolojik olarak amiplerden daha kompleks olan *B. coli* **sitostom**



Şekil 81–7. *Balantidium coli*'nin yaşam döngüsü.

adı verilen huni benzeri ilkel bir ağız, çoğalmadan sorumlu geniş ve küçük bir çekirdek, besin vakuolleri ile iki adet kontraktil vakuol içermektedir.

Epidemiyoloji

B. coli dünya çapında yaygındır. Domuz ve maymunlar (daha az olarak) en önemli rezervuar konaklardır. Enfeksiyon genellikle domuz dışkısı ile kontamine olmuş gıda ve su vasıtasıyla fekal-oral yolla bulaşmaktadır. İnsandan insana geçişi, gıda işletmecileri de dahil olmak üzere salgınlarla yayılmıştır. İnsandaki hastalık ile ilgili risk faktörleri domuzlarla temas ve hijyenik koşulların bozuk olmasıyla ilişkilidir.

Klinik Belirtiler

Diğer protozoon parazitler gibi *B. coli*'nin de asemptomatik taşıyıcılığı olabilir. Semptomatik hastalık ise karın ağrısı, tenezm, bulantı, iştahsızlık, kanlı-irinli dışkılama karakterizedir. Amibiyaz gibi intestinal mukozada ülserasyonlar görülebilir. Ayrıca, yıkıma uğramış intestinal mukozaya bakteriyel invazyon ile sekonder komplikasyonlar gelişebilir. Balantidiyazda diğer organlara (ekstraintestinal) invazyon çok nadirdir.

Laboratuvar Tanı

Dışkı mikroskobisinde kist ve trofozoitlerin görülmesiyle tanı konulmaktadır. Trofozoitler çok büyüktür ve boyları 50-200 µm, enleri 40-70 µm arasında değişmektedir. Yüzeyleri kirpiklerle çevrili ve tanımlanmış içyapılarında bir **makronükleus** ve bir de **mikronükleus** mevcuttur. Yeni hazırlanmış preparatlarda, trofozoitlerde hareketli iki kontraktil vakuol görülmektedir. Kistler küçük olup (40-60 µm) refraktil bir duvarla çevrilidirler ve sitoplazma içerisinde basit bir çekirdek vardır. *B. coli* diğer intestinal protozoonlara göre büyük bir organizmadır, yeni hazırlanmış preparatlarda daha çabuk ayırt edilebilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavide seçilecek ilaç tetrasiklindir; alternatif mikrobiyaller iyodokinol ve metronidazoldür. Aynı zamanda alternatif olarak diğer antimikrobiyaller kullanılabilir. Korunma ve kontrol önlemleri amibiyaz ile benzerdir. Yeterli kişisel hijyen, sanitasyon koşullarının sağlanması ve domuz dışkılarının düzenli bir şekilde izlenmesi önem taşıyan koruyucu tedbirlerdir.

Sporozoa (Coccidia)

Sporozoa **Apicomplexa** veya **Coccidia** adı verilen büyük bir grubu oluşturmaktadır. Bunların bir kısmı intestinal parazitler içerisinde bahsedilirken diğer bir kısmı kan ve doku parazitleri içerisinde bahsedilir. Bütün sporozoonlar aseksüel (**şizogoni**) ve seksüel (**gametogoni**) üremeleri ile tipik karakteristik özellik gösterirler. Grup üyelerinin çoğunun alternatif konakları bulunmaktadır; örneğin sıtmada seksüel döngüde sivrisinek ve aseksüel döngüde ise insan olur. Bu bölümde intestinal Sporozoa olarak *Isospora, Sarcocystis, Cryptosporidium* ve *Cyclospora* türleri tartışılacaktır.

Isospora belli

Fizyoloji ve Yapı

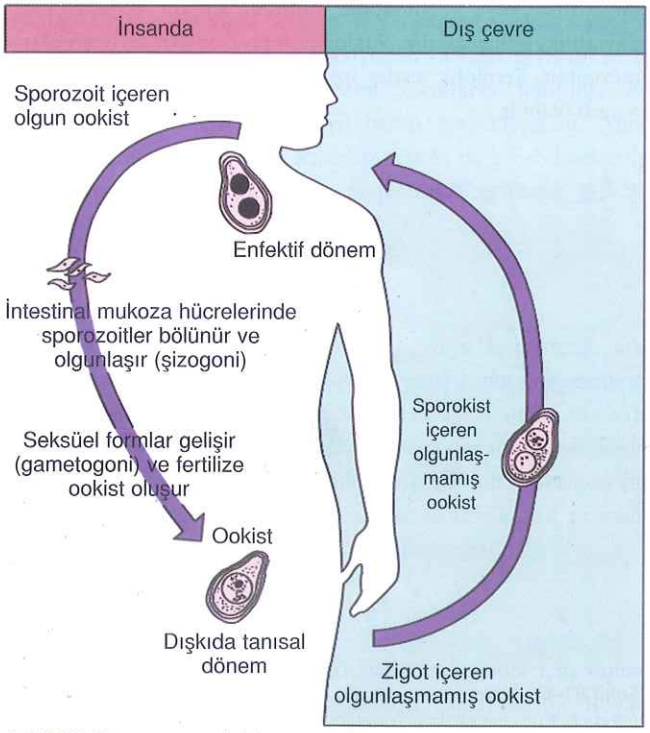
I. belli intestinal epitel hücrelerine yerleşen bir koksidiyan parazittir. Hem seksüel hem de aseksüel üremelerini intestinal epitel hücrelerinde gerçekleştirirler ve sonuçta doku hasarlarına neden olurlar (Şekil 81-8). Gametogenezin son ürünü olan ookist, dışkı örneklerinde bulunan diagnostik evredir.

Epidemiyoloji

Isospora organizmaları dünya çapında yaygındırlar. Fakat dışkıda seyrek olarak görülebilirler. Bu parazitin sağlıklı ve immunokompromize hastalarda hızla arttığı rapor edilmiştir. Bu muhtemelen AIDS'li hastalarda *Isospora* türlerinin neden olduğu rahatsızlıklara bilincin artmasından dolayıdır. Bu organizmayla enfeksiyon, kontamine su veya yiyeceklerin ağız yoluyla alınmasını veya oral-anal cinsel ilişkiyi takiben şekillenmektedir.

Klinik Belirtiler

Enfekte kişiler asemptomatik taşıyıcı olabilirler ya da hafif veya ağır gastrointestinal rahatsızlıklar gibi semptomlar görülebilir. Hastalık genellikle sulu, kötü kokulu dışkılama ve malabsorbsiyon ile karakterize giyardiyazı taklit etmektedir. Her ne kadar yorgunluk, kırgınlık, iştah sapması ve kilo kaybı ile birlikte kronik ishal görülebilirse de, hastanın altta yatan hastalığından bu göstergeleri ayırt etmek zordur.



Şekil 81–8. *Isospora* türlerinin yaşam döngüsü.

Laboratuvar Tanısı

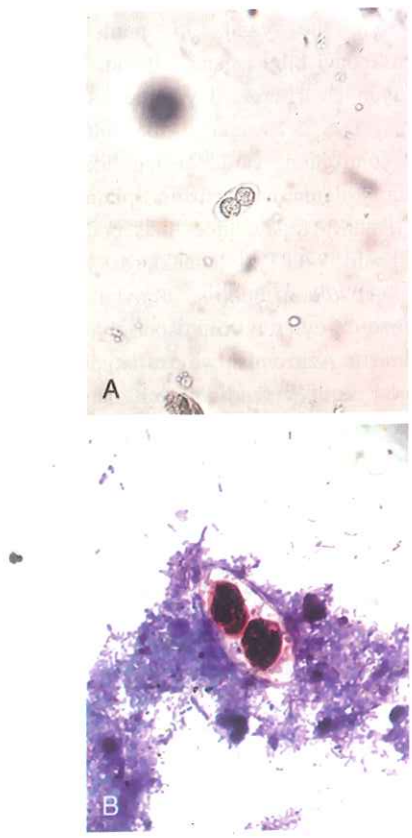
Konsantre edilen dışkı sedimenti ve iyodin ve modifiye **acid-fast** yöntemiyle özel boyamanın dikkatli incelemesiyle parazit saptanabilmektedir (Şekil 81-9). Dışkı örneklerinin test sonuçları negatif olduklarında ince bağırsak biyopsisi tanının konabilmesi için kullanılmalıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavide birinci seçenek trimetoprim-sulfometaksazoldur, primetamin ve sulfodiazin kombinasyonu kabul edilebilir alternatiftir. Korunma ve kontrol önlemleri kişisel hijyen, yüksek sanitasyon koşullarının sürdürülmesi ve oral-anal cinsel temastan kaçınılması iledir.

Sarcocystis Türleri

Sarcocystis cinsinin tıp hekimleri tarafından farkında olması sadece dışkı örneklerinde saptanabilmesi ile tanınabileceği açısından önemlidir. *Sarcocystis* türleri domuzlardan ve sığırlardan izole edilebilmektedir ve tüm özellikleri ile *Isospora* türlerine benzerlik göstermektedir ki tek bir yönü hariçtir: *Sarcocystis* ookistleri dışkı örneklerinde pasaj öncesi rüptüre olurken sadece sporokistler varlığını sürdürmektedirler. Intestinal hastalık enfekte etin yenmesini takip ederek oluşurken bulantı, karın ağrısı ve ishal ile karakterizedir. Bazı bireyler enfekte olabilmekte ve klinik bulgular görülmemektedir. Kas yerleşimli *Sarcocystis* enfeksiyonları insanlarda sporokistlerin alınmasıyla oluşmaktadır ancak genellikle hafif ya da subklinik seyirlidir. İnsanlarda intestinal ya da kas yerleşimli sarkosistoz için bilinen bir tedavi yoktur.



Şekil 81–9. *Isospora belli*'nin iki sporoblast içeren ookisti. A, Taze preparat. B, Acid-fast boyama. Gittikçe incelen uçlarıyla ovoid yapılı (yaklaşık 25 µm uzunluk ve 15 µm eninde) ookistler.

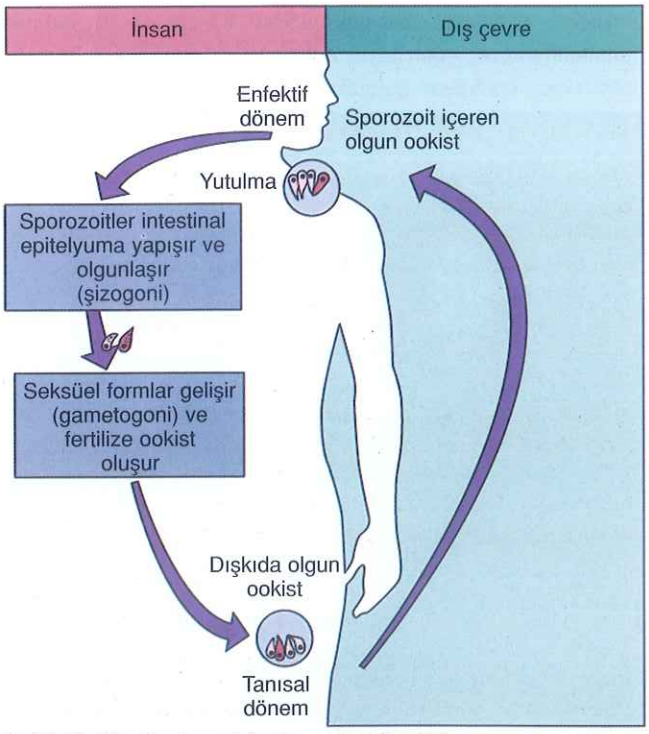
Cryptosporidium Türleri

Fizyoloji ve Yapı

Cryptosporidium türlerinin yaşam döngüsü, epitelyal hücrelerde organizmanwın hücre içi yerleşimindekilerden farklı olduğu halde intestinal hastalıklarda olduğu gibi koksidiyanların tipik şeklindeki gibi yerleşim göstermektedirler (Şekil 81-10). *Isospora* türleriyle gözlenen derin hücre içi invazyonun aksine *Cryptosporidium* organizmaları intestinal epitelyumun fırçamsı sınırında bulunmaktadır. Koksidiya hücrelerin yüzeyine tutunarak yeni enfeksiyöz ookistlerin üretimine yol açacak süreç serisiyle (merogoni, gamatogoni, sporogoni) çoğalmaktadırlar. Sporogoniden sonra, olgun ookistler konak sindirim sistemi kanalından ya yeni hücrelerin enfeksiyonuna yol açacak şekilde ekskiste olurlar ya da çevreye atılırlar.

Epidemiyoloji

Cryptosporidium türleri tüm dünyada yaygın bulunmaktadır. Enfeksiyon memeliler, reptiller ve balıkları içeren geniş bir hayvan grubunda bildirilmiştir. *Cryptosporidium*'un en az 16 farklı türü vardır, bununla birlikte *C. hominis* ve *C. parvum* insanları enfekte eden en yaygın türlerdir. Kriptosporidyozun su kaynaklı bulaşı bugün enfeksiyonun en önemli bulaşma yolu olarak çok iyi şekilde dökümente edilmiştir. Kriptosporidyozun en



Şekil 81–10. *Cryptosporidium*'un yaşam döngüsü.

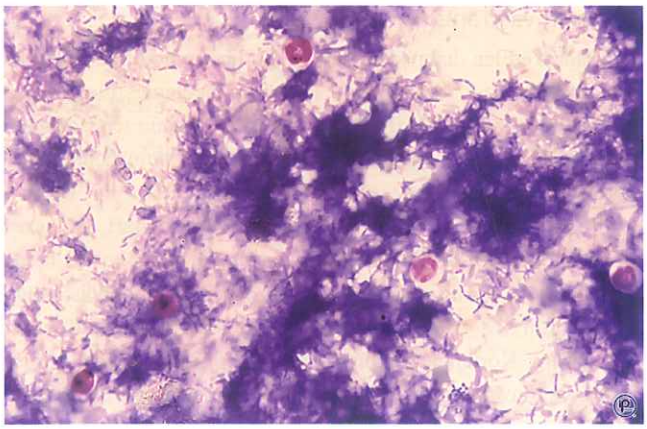
ağır salgını Milwaukee'de, 1993'de (ortalama 300.000 enfekte birey) şehir içme suyunun kontaminasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Cryptosporidia genel su-purifikasyon prosedürlerine (klorlama ve ozon) dirençlidir; yerel atık ve yüzey sularının şehir içme sularına yüzeysel akışının kontaminasyonunun en önemli kaynağı olduğuna inanılmaktadır. Fekal-oral ve oral-anal yollarla insandan insana yayılım kadar hayvan rezervuarlarından insanlara zoonotik yayılım da enfeksiyonun yaygın şekillerindendir. Veterinerler, hayvan sahipleri ve homoseksüller enfeksiyon için özellikle yüksek risk altındadır. Günümüzde birçok salgın, fekal-oral bulaşmanın yaygın olduğu gündüz bakım merkezlerinde tanımlanmıştır.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 81-3)

Diğer protozoan enfeksiyonlarıyla birlikte, *Cryptosporidium* organizmalarına maruz kalma asemptomatik taşıyıcılıkla sonuçlanabilir. Önceki sağlıklı bireylerde hastalık genellikle hafif seyirli sulu, kansız ishal ile kendi kendine sınırlayan **enterokolit** ile karakterizedir. Ortalama 10 gün sonra kendiliğinden iyileşme karakteristiktir. Bunun aksine, immün kompromize hastalarda (örn. AIDS'li hastalar) günde 50 ya da daha fazla dışkılama ve büyük sıvı kaybı ile şiddetli ve aylarca-yıllarca süren özelliktedir. AIDS'li bazı hastalarda yaygın *Cryptosporidium* enfeksiyonları bildirilmektedir.

Laboratuvar Tanısı

Cryptosporidium ishalli immün kompromize bireylerden elde edilen konsantre edilmeyen dışkı örneklerinde büyük miktarlarda saptanabilmektedir. Ookistler genellikle 5-7 mikron boyutlarındadır ve modifiye çinko sülfat santrifüj yüzdürme tekniği ya da Sheather şeker yüzdürme yöntemiyle konsantre edilebilmektedir. Örnekler modifiye **acid-fast** yöntemiyle (Şekil 81-11) ya da indirekt immünüfluoresan yöntemiyle boyanabilmektedir. Dışkı antijeni saptayabilen hem enzim immuno assay hem de immünokromatografik assay ticari olarak mevcuttur. Dışkıda atılan ookist sayısı değişebilir, bu nedenle en az üç örnek incelenmelidir. Epidemiyolojik ve seroprevalans çalışmalarında kullanılan serolojik yöntemler ancak tanıda ve enfeksiyonun izlenmesinde yaygın biçimde kullanılamamaktadır.



Şekil 81–11. Acid-fast boyanan *Cryptosporidium* ookistleri (yaklaşık 5-7 µm boyutlarında) *(Marier LM et al.: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.)*

Klinik Olgu 81–3. Kriptosporidiyoz

Quiroz ve arkadaşları (J Infect Dis 181:685-700, 2000) gıda işi ile uğraşan birine bağlı kriposporidiyoz salgınını tanımlamışlardır. Sonbahar 1998'de, Sağlık Bölümü'ne üniversite öğrencileri arasında olan gastroenterit salgını bildirilmiştir. İlk bulgular, benzer hastalığın görüldüğü dört kafeterya işçisinin çalıştığı kampüs kafeteryadan birinde yemekle ilgili olacağını düşündürmekteydi. Salgın dışkı örneklerinde ve birkaç kafeterya çalışanında *Cryptosporidium parvum* bulununcaya kadar bir viral etkenin neden olduğu düşünülmüştür. Seksensekiz hasta olgu ve 67 kontrol çalışanının olgu kontrol çalışmasında yemek yenen kafeteryalardan birinin ishalle ilişkili olduğu görülmüştür. Yirmiüç hasta öğrencinin 16'sında (%70) ve dört hasta işçiden ikisinin dışkı örneklerinde *C. parvum* saptanmıştır. Laboratuvar teyidli kriptosporidiyozlu bir gıda çalışanının salgın günlerinde çiğ ürün hazırladığı anlaşılmıştır. Hasta gıda çalışanlarından üçünü de içeren tüm 25 *C. parvum* izolatı DNA analizi için gönderilmiş ve genotip 1 olduğu görülmüştür. Bu salgın gıda kaynaklı hastalık için kriptosporidyozun potansiyel olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik ve moleküler kanıtlar bir hasta gıda çalışanın olası salgın kaynağı olduğunu ortaya koymaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

İmmünokompromize hastalarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarını kontrol etmek için ne yazık ki geniş etkin tedavi geliştirilememiştir. Tedavi bilgisi geniş anlamda izole olgular ve sistematik olmayan verilere dayanmaktadır. Spiramisin kriptosporidyozlu AIDS'li hastaların ilk dönemlerinde bazı hastalarda ishalin kontrolünde yardımcı olabilirken AIDS'in geç dönemlerinde uzamış olgularda etkisizdir. Spiramisin infantlarda kriptosporidiyal ishalin tedavisinde plasebodan daha etkin değildir. Nitazoksanid 1-11 yaş çocuklarda kriptosporidiyoz tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır ancak immünokompromize bireylerde kriptosporidiyoz tedavisi için henüz onaylanmamıştır. Azitromisin ve paromomisinin etkinliğini ilgilendiren raporlar ümit vericidir, ancak daha fazla bilgiye gereksinim vardır. Tedavi temel olarak sulu ishalden ciddi sıvı kaybına önlemeye yönelik destekleyici önlemlerden oluşur.

İnsanlarda ve diğer hayvanlarda bu organizmanın yaygın dağılımı yüzünden enfeksiyondan korunmak zordur. Diğer intestinal protozoada kullanılan geliştirilmiş kişisel hijyen ve sanitasyonun aynı yöntemleri bu hastalık için de sürdürülmelidir. Kontamine su kaynakları klorlanmalı ve filtre edilmelidir. Ek olarak, yüksek risk içeren seksüel aktivelerden kaçınmak kritik öneme sahiptir.

Cyclospora Türleri

Fizyoloji ve Yapı

Cyclospora, *Isospora* türleri, *Cryptosporidium parvum* ve *Toxoplasma gondii* ile taksonomik olarak ilişkili koksidiyan

parazittir. Şimdiye kadar insanları enfekte eden tek tür olarak *C. cayetanensis*'i tanımlanmıştır.

Yaşam döngüsünün detayları çok iyi belirlenememesine rağmen, *Cyclospora* organizmaları ookistlerinin sporulasyon olmadan atılması ve konak dışında maturasyon için bir sürece gereksinim duymalarıyla *Isospora*'ya benzerlik göstermektedirler. *Cyclospora* türleriyle klinik hastalık oluşturan patojenik mekanizmalar bilinmemekle beraber organizma genellikle üst ince bağırsağı etkilemekte ve belirgin histopatolojik değişiklikler yapmaktadır. Organizma jejenum epitelyal hücrelerin sitoplazmasında vakuoller içinde bulunmaktadır, onun varlığıyla inflamatuvar değişiklikler, villöz atrofi ve kript hiperplazisi birliktelik göstermektedir.

Cyclospora türleriyle morfolojik özellikler *Isospora* türleri ve *C. parvum*'a birkaç istisna ile benzerlik göstermektedir. *C. parvum*'un küçük ookistlerin (5-7 µm) ve daha büyük, eliptik olan *Isospora* türlerinin ookistlerinin (15-25 µm) aksine *Cyclospora* türlerinin ookistleri küre biçimli ve 8-10 µm boyutlarındadır. *Cyclospora* türlerinin ookistleri iki sporokist içerir, herbiri sporozoanların karakteristik yapısı olan membrana bağlı çekirdek ve mikronemle iki sporozoit içerir. Bunun aksine, *Cryptosporidium* ookistleri dört sade, enkiste olmayan, sporozoit; *Isospora* ookistleri her biri dört sporozoit içeren iki sporokist içermektedir.

Epidemiyoloji

Cryptosporidium ile olduğu gibi *Cyclospora* tüm dünyada geniş biçimde yaygındır ve reptilleri, kuşları ve memelileri enfekte ederler. Direkt olarak hayvan-insan ya da insan-insan bulaşması bildirilmemesine karşın, günümüzde *Cyclospora* enfeksiyonlarının kontamine su yoluyla oluştuğuna yönelik ikna edici kanıtlar vardır. Nepal gibi endemik bölgelerde yağmurlu mevsimlere denk gelen yıllık siklosporyazın artışına yönelik çalışmalar bildirilmiştir. Enfeksiyon prevalansı endemik alanlarda %2-18, gelişmiş ülkelerde %0,1-0,5 arasındadır. ABD'deki salgınlar yaz ayları boyunca oluşmakta ve kontamine sebze ve meyve tüketimi ile korelasyon göstermektedir ki bu da bulaşmanın kontamine sular ile olduğunu düşündürmektedir. *Cryptosporidium*'a benzer şekilde *Cyclospora* türleri klorlamaya dirençlidir ve içme sularının kaynaklarının güvenliğini halihazırda temin eden yöntemlerle saptanamamaktadır.

Klinik Belirtiler

Siklosporyazın klinik tabloları kriptosporidiyoza benzerlik göstermektedir; hafif bulantı, anoreksia, karın krampları ve sulu ishali içermektedir. Halsizlik, yorgunluk, gaz ve karında şişkinlik de bildirilmiştir. Şiddetli immünokompetent konaklarda ishal kendi kendini sınırlayabilmektedir ancak uzayabilir ve haftalarca sürebilir. İmmünokompromize insanlar arasında özellikle HIV ile enfekte hastalarda, klinik hastalık tipik olarak uzayabilir ve olabilir, rekürrens yüksek orandadır. *Cyclospora* ile birlikte görülen bilyer enfeksiyon AIDS'li iki hastada bildirilmiştir.

Laboratuvar Tanısı

Siklosporyazın tanısı dışkıda ookistlerin mikroskopik saptanmasına dayanmaktadır. Ookistler boyanmamış fekal örneğin (taze preparat) ışık mikroskopik incelemesiyle refraktil olmayan, küresel ya da oval biçimli, hafif buruşuk, 8-10 µm boyutlarında, membrana bağlı globüllerin internal kümesine sahip biçimde saptanabilmektedir (Şekil 81-12). Taze preparatlarda *Cyclospora* organizmaları 365 nm eksitasyon filtresiyle ultraviyole fluoresan mikroskopla incelendiğinde flouresan vermektedir.

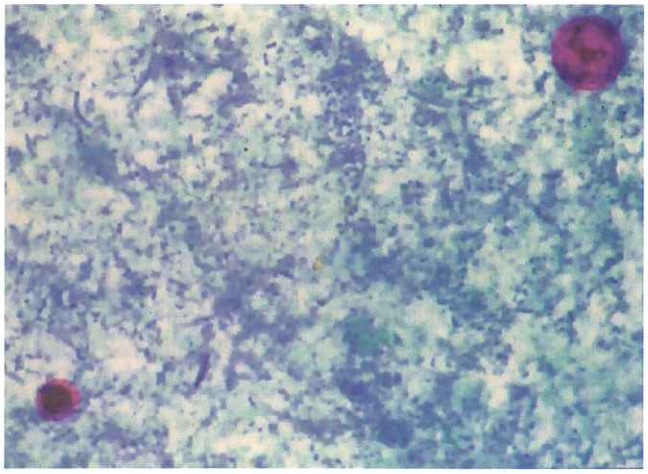
Cyclospora ookistleri modifiye çinko sülfat santrifüj yüzdürme tekniği ya da Sheather şekerli su yüzdürme prosedürüyle konsantre edilebilmektedir. Organizmalar acid-fast boyanmaktadır; böylece modifiye Ziehl-Neelsen boyama ya da Kinyoun acid-fast boyamayı içeren birçok acid-fast boyama tekniklerinden biri kullanılarak saptanabilmektedirler (Şekil 81-13). *Cyclospora* türlerinin ayırt edici özelliği onun asid-fast boyamadaki boyanmamıştan benekli pembe-koyu kırmızıya kadar değişik görünüşüdür.

Cyclospora enfeksiyonları tanımlamak için değişik yöntemlerin nispeten duyarlılık, özgüllük ve prediktif değeri bilinmemektedir. Halihazırda enfeksiyonun tanısı ve izlenmesinde katkı yapacak immünodiagnostik teknikler yoktur. Mevcut diagnostik teknikler ve hastalığın sürecinin tam anlaşılamamasının temel yapısı *Cyclospora* enfeksiyonunun eksik tanımlanmasına katkıda bulunabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Trimetoprim-sülfometoksazolun etkinliği anekdotal raporlarda, HIV ile enfekte hastalardaki büyük açık çalışmalarda, plasebo

Şekil 81–12. *Cyclospora cayetanensis* sporlu ookistleri. Ookistler 8-10 µm boyutlarında ve iki sporokist ve iki sporozoit içerir. (Nativ taze preparat; x900) *(Mr J Williams'ın izniyle; Peters W. Giles HM: Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology, 4th ed. London, Mosby, 1995'ten alınmıştır.)*



Şekil 81–13. *Cryposporidium parvum* ookistleri (sol alt) ve *Cyclospora cayetanensis* (üst sağ). Her iki parazit Ziehl-Neelsen boya ile kırmızıya boyanır. Bununla birlikte *Cyclospora* organizmaları tipik olarak boyayı farklı miktarlarda alır ve ookistler daha büyüktür (5-7 µm ile karşılaştırıldığında 8-10 µm) *(Mr J Williams'ın izniyle; Peters W. Giles HM: Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology, 4th ed. London, Mosby, 1995'ten alınmıştır.)*

kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. HIV enfekte hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol uzun dönem supresif tedavi yüksek orandaki rekürrensi azalttığı görülmektedir. Metronidazol, nitazoksanid, norfloksasin, kinakrin, nalidiksik asit, tinidazol ve diloksanid furoat içeren sayısız ilave ilaçlar değişik denemelerde kullanılmasına rağmen hiçbirinin etkinliği ispatlanmamıştır.

Cryptosporidium türlerinde olduğu gibi *Cyclospora* enfeksiyonlarında korunmak zordur. *Cyclospora* organizmaları klorlamaya dirençli görünüyor olmasına karşın su kaynaklarının klorlama ve filtrasyonu işlemi mantıklı bir işlem olarak geriye kalmaktadır. Bunlara ilaveten, diğer intestinal protozoada kullanılan geliştirilmiş kişisel hijyen ve sanitasyonun aynı yöntemleri bu hastalık için de koruyucu önlemler olarak kullanılmalıdır.

Microsporidia

Fizyoloji ve Yapı

Microsporidia Fungi alemi, Microspora ailesine ait, zorunlu hücre içi patojenlerdir. Onlar mitokondri, peroksizom, Golgi membranları ve diğer ökaryotik organellerinin olmayışları nedeniyle primitif ökaryotik organizmalar olarak düşünülmektedirler. Organizmalar enfektif materyalleri (sporoplazm) hücrelere enjekte etmekte kullandığı kompleks tubuler atma mekanizmasına sahip sporların yapılarıyla karakterizedir. Microsporida insan dokularında saptanabilmekte ve insanlarda hastalığa neden olmaktadır. Günümüze kadar insanlarda yedi Microsporidia soyu (*Encephalitozoon, Pleistophora, Nosema, Vittaforma, Trachipleistophora, Brachiola* ve *Enterocytozoon*) ve sınıflandırılmayan *Microsporidium* türleri bildirilmiştir.

Patogenez

Microsporidia enfeksiyonu sporların alınmasıyla başlamaktadır. Alındıktan sonra sporlar ince bağırsakta bitişik hücreye sporoplasm ve onun çekirdek materyalin enjekte edildiği duodenuma geçerler. Uygun bir hücreye girdiklerinde, Microsporidia ya **parazitofor vakuol** içinde ya da sitoplazma içinde serbest şekilde yoğun biçimde çoğalmaktadırlar. Hücreiçi çoğalma tekrarlayan ikiye bölünme şeklinde (**merogoni**) ve spor formasyonunda (**sporogoni**) doruğa ulaşma şekillerini içerir. Parazitler hücre ölümü ve yerel inflamasyonuna neden olacak şekilde hücreden hücreye yayılmaktadırlar. İşgal ettiği hücre tipinde yüksek oranda seçici olan bazı türler olmasına karşın genel olarak Microspora vücudun her organını enfekte etme kabiliyetine sahiptir ve şiddetli immunkompromize bireylerde yaygın enfeksiyonlar tanımlanmıştır. Sporogoniden sonra enfektif sporoplasm içeren olgun sporlar çevreye atılırlar ve böylece döngü devam ederler.

Epidemiyoloji

Microsporodia tüm dünyada yaygındır ve omurgasız ve omurgalı hayvanlar arasında geniş bir konağa sahiptir. *Enterocytozoon bieneusi* ve *Encephaliztozoon (Septata) intestinalis* AIDS'li hastalarda kronik ishal nedenleri olarak artan oranda bir dikkat çekmektedirler. Hepatit ve peritonitli AIDS'li hastaların dokularında hem *Encephalitozoon* benzeri hem de *Enterocytozoon* benzeri organizmalar bildirilmiştir. *Trachipleistophora* ve *Nosema* immunkompromize hastalarda myozit oluşturanlar olarak bilinmektedirler. *Nosema* türleri şiddetli immün yetmezlikli olan bir çocukta yaygın enfeksiyon olduğu kadar lokalize keratit de oluşturmaktadır. *Microsporidium* türleri ve *Encephalitozoon hellem* insan korneasında enfeksiyona neden olmaktadır.

İnsan enfeksiyonları için rezervuar bilinmemesine karşın bulaşma bir olasılıkla idrarda ve enfekte hayvan ve insanlarda dışkı ve idrarında atılan sporların alınmasıyla tamamlanmaktadır. Kriptosporidiyal enfeksiyonlarda olduğu gibi AIDS'li bireyler ve diğer hücresel immün defektliler microsporidia enfeksiyonu için artan bir risk altında gözükmektedir.

Klinik Belirtiler

Mikrosporidyozun klinik semprom ve belirtileri insan olgularında oldukça değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Klinik Olgu 81-4). AIDS'li hastalarda *E. bieneusi* ile oluşan intestinal enfeksiyon kriptosporidiyoz, siklosporyoz ve isosporyozlu hastalarda görülen inatçı ve zayıflatan ishale benzer özellikleriyle dikkat çekmektedir. Microspora'nın diğer türleriyle olan enfeksiyonun klinik görünümü tutulan organa bağlıdır, lokalize göz ağrısı ve görme kaybından (*Microsporidium* ve *Nosema* türleri) nörolojik bozukluklar ve hepatite (*Encephalitozoon cuniculi*); ateş, kusma, ishal ve malabsorbsiyonla (*Nosema* türleri) daha yaygın bir

Klinik Olgu 81–4. Microsporidia

Coyle ve arkadaşları (N Engl J Med 351:42-47,2004) mikrosporidiyan *Brachiola algerae*'nın neden olduğu ölümcül myozit olgusunu tanımlamışlardır. Hasta, 57 yaşında romatoid artritli ve diyabetli bayan olup altı haftadır yorgunluk, genel kas ve eklem ağrısı, derin halsizlik ve ateşi bulunmaktaydı. Hasta romatoid artriti nedeniyle immünsupresif ilaçlar (prednizon, metotreksat, leflunomid) almaktaydı ve HIV enfeksiyonu için elde bir kanıt yoktu. Hasta kabul edilmezden altı ay önce tumor nekrozis faktör α (TNF-α) için yüksek bağlama affinitesine sahip bir monoklonal antikor olan infliksimab kullanımına başlamıştı. Hasta kuzeydoğu Pennsylvanya'da küçük bir kasabada yaşamakta olup son zamanlarda seyahat öyküsü yoktu. Hayvanlarla teması yoktu. Hastaneye başvurduğunda, serum kreatin kinaz yüksekti ve HIV testi negatifti. Sol ön uyluk kas biyopsisinde microsporidia saptandı. *Brachiola* türleri düşündüren morfolojik görünüm, bir sivrisinek patojeni olan *Brachiola algerae* için spesifik primerleriyle PCR ile tanı doğrulandı.

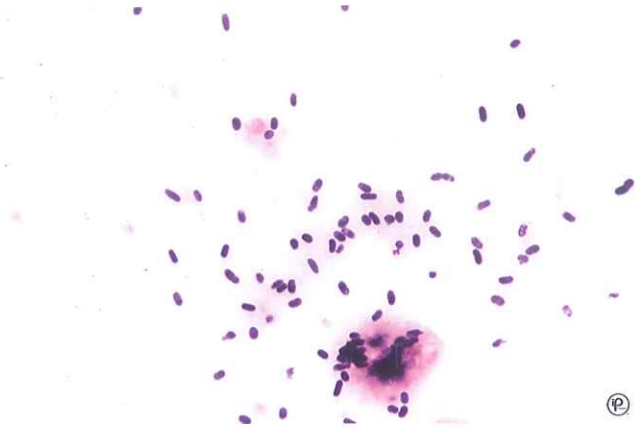
Kas ağrısı kötüleşince hastanın artan güçsüzlüğü sonrası solunum yetersizliği gelişimi sonrası mekanik ventilasyon gerektirdi. Albendazol ve itrakonazol kullanılmasına rağmen sağ kuadriseps kas biyopsisi tekrarında microsporidia görüldü. Hastanın kabulünden dört hafta sonra hasta masif serebrovasküler infarkttan kaybedildi. Postmortem kas biyopsisi nekroz ve persistan organizmayı gösteriyordu.

B. algerae çok iyi bilinen sivrisineklerin microsporidian patojenidir ancak insanlarda myozite neden olduğu daha önce bildirilmemiştir. Bu olgu sunumu *B. algerae* gibi insanlarda yaygın hastalık oluşturma kapasitesinde insekt patojenleri göstermektedir. Anti-TNF-α tedavisi (infliksimab) mikrosporidiyozda advers etkiye sahip olabilmektedir.

tabloya kadar değişiklikler gösterir. *Nosema connori* ile oluşan yaygın bir enfeksiyonun bildiriminde, organizma mide kaslarında, bağırsaklar, damarlar, diyafram, kalp, karaciğer parankim hücrelerinde, akciğerler ve böbreküstü bezlerde görülmüştür.

Laboratuvar Tanısı

Mikrosporidia enfeksiyon tanısı biyopsi materyallerinde, serebrospinal sıvı ve idrarda ışık mikroskobu ile inceleme sonrasında organizmanın saptanmasıyla yapılabilmektedir. 1,0-2,0 µm boyutlarındaki sporlar Gram (gram pozitif), acid-fast, periyodik asid-Schiff, immünokimyasal ve Giemsa boyama teknikleriyle görülebilmektedir (Şekil 81-14). Dışkı ve duodenal aspiratlarda *E. bieneusi* ve *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* sporlarının ışık mikroskobik saptanması için bir kromotrop temelli boya tekniği tanımlanmıştır (Şekil 81-15). Elektron mikroskobu mikrosporidiyozun tanısı için altın standard olarak kabul edilmekle beraber duyarlılığı bilinmemektedir. Bu anı tekniklerine ilaveten polimeraz zincir reaksiyonu, kültür ve serolojik yöntemler araştırma altındadır. Bu teknikler rutin tanı için henüz güvenilir yeterliliğe sahip olmadığı düşünülmektedir.

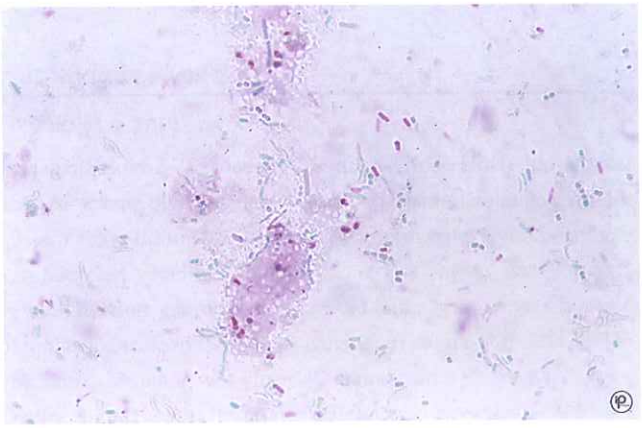


Şekil 81–14. Gram-pozitif *Encephalitozoon* türlerinin sporları. *(Marier LM et al.: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır)*

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Mikrosporidiyan enfeksiyonları için tam etkin bir tedavi yoktur. HIV ile birliktelik gösteren ensefalitozoonozların albendazol ile tedavi klinik iyileşmeyle sonuçlanmaktadır. Benzer şekilde sulfa grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalar yaşamlarını sürdürmüşlerdir. Oral fumagillin *E. bieneusi*'li HIV ile birliktelik gösteren ishalli olan küçük bir çalışma grubunda geçici iyileşme ile sonuçlandığı görülmüştür. Göz (*Encephalitozoon hellem, E. cuniculi, Vittaforma corneae* [*Nosema corneum*]), intestinal (*Encephalitozoon* [*Septata*] *intestinalis*) ve yaygın (*E. hellem, E. cuniculi, E. intestinalis, Pleistophora* spp.) mikrosporidyoz için albendazol tek seçenektir. *Enterocytozoon* enfeksiyonları için albendazol dikkati çekecek kadar etkin değildir.

Cryptosporidium türlerinde olduğu gibi mikrosporidiyan enfeksiyonlarından korunmak zordur. Diğer intestinal protozoada kullanılan geliştirilmiş kişisel hijyen ve sanitasyonun aynı yöntemleri bu hastalık için de koruyucu önlemler olarak kullanılmalıdır.



Şekil 81–15. Pembemsi kırmızı boyanan microsporidia sporlarını gösteren formalin ile fikse dışkı örneğinin yayması. Bakteriler soluk yeşil boyanmaktadır. *(Kromotrop temelli boya; x1000) (Marier LM et al.: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.)*

Olgu Çalışması ve Sorular

Otuzbir yaşında veteriner bir bayanın iki haftadır ishal yakınması vardı. İshal cıvık, sulu, kansız olarak tanımlanmaktaydı. Hasta günde 10-14 kez ishal şeklinde dışkılama yapmakta ve bu süreç değişik reçetesiz antidiyareik ilaçlara rağmen değişmemekteydi.

Fiziksel muayenede çok iyi durumda olan kişinin halsizlik ve orta derecede dehidrate olduğunu ortaya koymuştu. Diğer tetkiklerde; HIV negatif serolojik test, normal sigmoidoskopik bulgu ve bakteri için negatif bir kültür sonucu vardı. Dışkının mikroskobik bakısında fekal lökosit yoktu ve *Clostridium difficile* toksin testi negatifti. Bir dışkı örneği parazit incelemesi için gönderildi ve uygun konsantrasyon yöntemleri sonrası acid-fast ookistleri görüldü.

1. Hastanın dışkısında hangi parazit bulundu?
2. Bu kişinin enfeksiyonunda büyük olasılıkla kaynak nedir?
3. Eğer bu kişi HIV pozitif olsaydı, hangi diğer intestinal patojenler düşünülürdü?
4. Klasik mikroskopiden öte hangi diğer metodlar bu enfeksiyonun tanısı için kullanılmalıydı?
5. Bu hasta spesifik antimikrobiyal tedavi almalı mıydı? Eğer evet ise, hangisi olmalıydı? Eğer hayır ise, niçin değildi?

Kaynakça

Adam RD: Biology of *Giardia lamblia*. Clin Microbiol Rev 14:447-475, 2001.

Cama VA, Ross JM, Crawford S, et al: Differences in clinical manifestations among Cryptosporidium species and subtypes in HIV-infected person. J Infect Dis 196:684-691, 2007.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Espinosa-Cantellano M, Martinez-Palomo A: Pathogenesis of intestinal amebiasis: From molecules to disease. Clin Microbiol Rev 13:318-331, 2000.

Fayer R: Sarcocystis spp. in humans. Clin Microbiol Rev 17:894-902, 2004.

Fotedar R, et al: Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species. Clin Microbiol Rev 20:511-532, 2007.

Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 14:114-128, 2001.

Herwaldt BL: *Cyclospora cayetanensis*: A review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. Clin Infect Dis 31:1040-1057, 2000.

Hunter PR, Nichols G: Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 15:145-154, 2002.

Leber AL, Novak SM: Intestinal and urogenital amebae, flagellates, and ciliates. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Lindsay DS, Upton SJ, Weiss LM: *Isospora*, *Cyclospora*, and *Sarcocystis*. In Murray PR, et al. (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

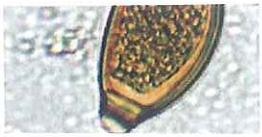
Mathis A, Weber R, Deplazes P: Zoonotic potential of microsporidia. Clin Microbiol Rev 18:423-445, 2005.

Peters W, Giles HM: Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology, 4th ed. London, Mosby, 1995.

Weber R, Mathis A, Deplazes P: Microsporidia. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Xiao L, et al: *Cryptosporidium* taxonomy: Recent advances and implications for public health. Clin Microbiol Rev 17:72-97, 2004.

Xiao L, Cama V: *Cryptosporidium*. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.



82

Kan ve Doku Protozoonları

Çeviren: Engin Araz

Kan ve doku protozoonları, enfeksiyon yetenekleri hariç intestinal protozoon parazitleriyle hemen hemen tüm yönleriyle yakından benzemektedirler (Kutu 82-1). Sıtma parazitleri (*Plasmodium* türleri) kan ve dokuların her ikisini birden enfekte etmektedirler.

Plasmodium Türleri

Diğer koksidiyalarda görüldüğü gibi, kan hücrelerinin koksidiyan veya sporozoan parazitleri olan plasmodia, iki konağa ihtiyaç duyarlar: seksüel üreme dönemi için sivrisinek ve aseksüel üreme dönemi için insanlar ve diğer hayvanlar. *Plasmodium* spp.'nın enfeksiyonu (örneğin sıtma) %85'i Afrika'da olmak üzere 1-5 milyar kişide febril nöbetlere ve 1-3 milyon kişide ise ölümlere neden olmaktadır (Klinik Olgu 82-1).

İnsanları enfekte eden plasmodia'nın dört türü *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. falciparum*'dur (Tablo 82-1). Bu türlerin yaşam döngüleri Şekil 82-1'de gösterilmiştir. Dolaşım sistemlerinde yer alan enfeksiyöz plasmodia **sporozoitlerini**, sivrisinekler kan emerken tükürükleri aracılığıyla vermeleri ile insanlarda enfeksiyonu başlatırlar. Sporozoitler, aseksüel üremenin gerçekleşmesi için (**şizogoni**) karaciğer parankimal hücrelerine giderler. Bu büyüme aşaması, **ekzoeritrositik döngü** olarak adlandırılır ve plasmodial türlere bağlı olarak yaklaşık 8-25 gün sürer. Bazı türlerde (örneğin *P. vivax*, *P. ovale*) sporozoitler (**hipnozoit** veya **uyuyan form** diye de adlandırılmaktadır) bölünmeden hepatik fazda atıl olarak kalabilmektedirler. Bu canlı plasmodia ilk klinik hastalıktan aylar yıllar sonra relapslara yol açabilmektedir (relaps sıtma). Sonunda hepatositler yırtılır, serbest kalan plasmodia (bu aşamada **merozoit** adını alır) eritrositlerin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanır ve hücrenin içine girerler, böylece eritrositik döngü başlar.

Aseksüel çoğalma, eritrositin yırtılmasına neden olan çeşitli formlara (halka, torfozoit, şizont) dönüşerek devam eder, yırtılma sonunda 24 ve üzeri sayıda merozoit salınır ve bunlarda diğer yeni eritrositlerde başka çoğalma döngülerini başlatırlar. Bazı merozoitlerden, eritrositlerin içinde dişi ve erkek **gametositler** gelişir. Sivrisinek kan emme sırasında olgun erkek ve dişi gametositleri almasıyla, insanlar için enfeksiyöz olan sporozoitlerin oluşmasına neden olan sıtmanın seksüel üreme döngüsü başlar. Sivrisineğin içinde gerçekleşen bu seksüel üreme aşaması malaryanın varlığı için gereklidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok sıtmanın görülme nedeni, hastalığın endemik olduğu ülkelerden gelen ziyaretçiler veya o ülkelerde ikamet edenlerden dolayı kaynaklanmaktadır (**ithal sıtma**). Bununla beraber, uygun vektörü olan *Anopheles* sivrisinekleri ABD'nin çeşitli bölgelerinde bulunmakta ve hastalığın yerli bulaşmasında rol oynamaktadır (**tanıtılmış sıtma**). Sivrisinek ile geçişe ek olarak, malarya enfekte donörlerden yapılan kan transfüzyonu ile de bulaşabilmektedir (**transfüzyon sıtması**). Geçişin bu tipi narkotik bağımlılarının arasında iğne ve enjektör paylaşımı sonucu da gerçekleşebilmektedir (**damar yoluyla bulaşan sıtma**). Nadiren görülmesine rağmen konjenital geçiş de görülebilmektedir (**konjenital sıtma**).

Plasmodium vivax

Fizyoloji ve Yapı

P. vivax (Şekil 82-2) sadece hücre yüzeylerinde **Duffy kan grubu antijen** içeren olgunlaşmamış genç eritrositleri tutarak seçicilik gösterir (bkz. Bölüm 78). *P. vivax* ile oluşan enfeksiyonda enfekte kan hücreleri genellikle büyümekte ve çok sayıda pembe granül veya **Schüffner granülleri**, amoeboid halka şeklinde trofozoitler, olgunlaşmış trofozoitler, 24 ve daha üzeri sayıda merozoit içeren eritrositik şizontlar ve yuvarlak gametositler içerebilmektedir. Olgun şizont sıklıkla koyu kahverengi **hemazoin** pigment granülleri içerir (**malaryal pigment**). Bu karakteristik yapılar, özellikle malaryanın tedavisinde önemli olan spesifik plasmodial türlerin ayırımında yararlıdır.

Kutu 82-1. Tıbbi Olarak Önemi Olan Kan ve Doku Protozoonları

Plasmodium türleri
Babesia türleri
Toxoplasma türleri
Sarcocystis türleri
Acanthamoeba türleri
Balamuthia türleri
Naegleria türleri
Leishmania türleri
Trypanosoma türleri

Epidemiyoloji

P. vivax tropikal, subtropikal ve ılıman bölgeleri içine alan geniş coğrafik yayılım ile en çok hastalık oluşturan insan plasmodia'sıdır.

Klinik Belirtiler

İnkubasyon periyodunun (genellikle 10-17 gün) arkasından, hastada baş ağrısı, kas ağrısı, fotofobi, anoreksi, bulantı ve kusma ile belirsiz grip benzeri semptomlar oluşur.

Enfeksiyonun gelişmesi, çok sayıda eritrositin parçalanmasıyla merozoitlerin, çok toksik hücresel artıkların ve hemoglobinin dolaşıma katılmasıyla olur. Bunlar da hastalık için **tipik olan**

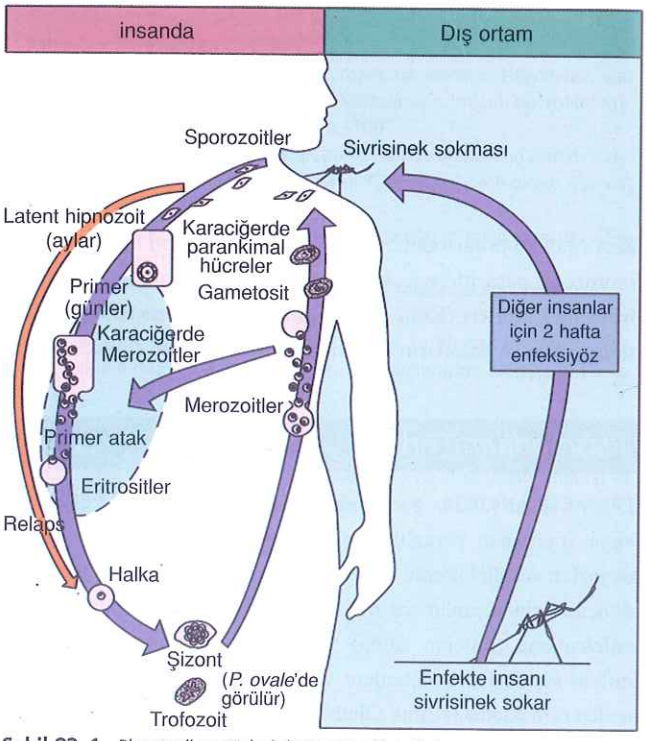
Klinik Olgu 82–1. Sıtma

Mohin ve Gupta (Infect Dis Clin Pract 15:209-212, 2007) *Plasmodium vivax* ile oluşan ciddi sıtma olgusunu bildirmişlerdir. Ellidokuz yaşında erkek hastada Güney Amerika'daki Guyana'dan geldikten sonra gelişen 1 günlük yüksek ateş hikâyesi bulunmaktadır. Seyahatinden önce, sırasında ve sonrasında herhangi bir ilaç tedavisi alımı yoktur. Semptomlarının Guyana'da daha önce geçirdiği (5 yıl önce) sıtma enfeksiyonuna benzer olduğunu bildirmektedir. Periferik kan yaymasının yapılan ilk incelenmesinde %5'den fazla parazitemi ile seyreden Plasmodium enfeksiyonu ile ilgili birçok eritrositin içinde şizontlar görülmüştür. Parazitin türünü saptamak için DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) da içeren birçok kan testleri yapılmak için gönderilmiştir. Klorokine dirençli sıtmadan kaçınmak için hastaya oral olarak kinin ve doksisiklin tedavisi verilmiştir. Dört gün sonrasında, %0,5'den daha az azalan parazitemi ile seyreden tabloda ciddi trombositopeni, oligoürik olmayan böbrek, akut solunum ve dolaşım yetmezliği gelişmiştir. *Plasmodium* enfeksiyonunun ciddi semptomlarını baskılamak ve enfeksiyonu tedavi etmek için intravenöz kinidin ve kan transfüzyonu uygulanmıştır. Ertesi gün, kandan yapılan PCR sonucunda parazitin *P. vivax* olduğu ve *P. falciparum*'un bulunmadığı anlaşılmıştır. Hasta tedrici olarak düzelmiş ve relapsdan kaçınmak için primakin tedavisi verilmiştir.

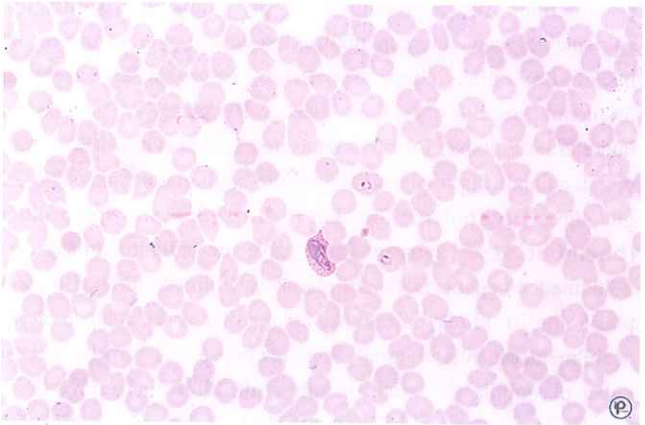
Nadiren de olsa *P. vivax* sıtmasında ciddi solunum ve dolaşım bozuklukları olabileceği bu olguda görülmüştür. *P. vivax*'da düşük parazit seviyesinin bulunmasına rağmen durum kötüleşebilmektedir. *P. falciparum*'un tersine, *P. vivax* enfeksiyonları uygun ve yerinde tedaviye rağmen relaps riski taşımaktadır. Sonuç olarak bu olguda olduğu gibi sıtmanın yaygın olduğu bölgeye seyahat etmeyi planlayan bir kişi için kemoproflaksinin uygulanması ve kişisel korunma tedbirlerinin önemi bir kez daha vurgulanmaktadır.

Tablo 82-1. İnsan Malaryal Parazitleri

Parazit	Hastalık
Plasmodium vivax	Benign tersiyan sıtma
P. ovale	Benign tersiyan veya ovale sıtma
P. malariae	Kuartan veya malaryal sıtma
P. falciparum	Malign tersiyan sıtma



Şekil 82–1. *Plasmodium* türlerinin yaşam döngüsü.



Şekil 82–2. *P. vivax*'ın halka formları ve genç trofozoitleri. Periferik kan yaymasında parazitin çeşitli formalarının görülmesi, parazitli eritrositlerin büyüdüğü ve trofozoitli formlularda Schüffner granüllerinin bulunduğu unutulmamalıdır. Bu karakteristik *P. vivax* enfeksiyonudur. (*Marler LM, ve ark: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.*)

üşüme, ateş ve malaryal titremeleri oluşturur. Bu **nöbetler**, genellikle parazitin çoğalması ve hücre yıkımından oluşan enfeksiyonun döngüsüne uygun periyodik olarak (genellikle her 48 saatte bir) oluşur. Nöbetler genellikle hafif geçerken, çok terleme, üşüme, titreme, sürekli yüksek ateş (103-106°F) ve yorgunlukla seyreden ciddi ataklarda meydana gelebilir.

P. vivax her 48 saatte bir oluşan nöbet döngüleriyle (tedavi olmayan hastalarda), hastalarının çoğunun tolere edebildiği ataklarıyla ve tedavi uygulanmadan yıllarca hayatta kalma olasılığının yüksek olduğu "benign tersiyan sıtması"na neden olur. Tedavi edilmeyen veya kronik *P. vivax* enfeksiyonlarında, malaryal pigmentler, hücre parçacıkları ve adheren eritrositlerin organların kapillerlerini tıkaması beyin, böbrek ve karaciğer gibi dokularda hasara yol açar.

Laboratuvar Tanı

Kandan yapılan kalın damla ve ince yayma preparatlarının mikroskobik incelenmesi, klinik tanının desteklenmesi için ve hastalığı oluşturan özellikli türlerin tanımlanmasında tercih edilen yöntemdir. Kalın damla bir çoklaştırma yöntemi olup, organizmanın var olup olmadığını saptamada kullanılır. Eğitimle kalın damla tür tanısında da iyi bir şekilde kullanılabilir. İnce yayma olası türlerin tanımlamasında çok yararlıdır. Kan yayma örnekleri enfeksiyonun her hangi bir zamanında alınabilirken, hücre içi organizmaların sayısının en yüksek olduğu titreme ve ateş nöbetlerinin ortası tanı için en uygun andır. Bu alım işi 4-6 saatlik periyodlarla tekrar edilmelidir.

Serolojik yöntemlerde bulunmaktadır, fakat bunlar öncelikle kan donörlerini saptamada veya epidemiyolojik araştırmalarda kullanılır. Serolojik bulgular enfeksiyonun tedavisinin tamamlanmasından sonra yaklaşık bir yıl pozitif kalır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

P. vivax enfeksiyonun tedavisi destek tedavisi ve kemoterapi kombinasyonunu gerektirir. Yatak istirahatı, ateş ve baş ağrısının azaltılması, sıvı dengesinin ayarlanması ve bazı olgularda kan transfüzyonu destek tedavisini oluşturur.

Aşağıdaki gibi kemoterapötik ajanlar kullanılır:

1. Baskılayıcı (Korunma için) – enfeksiyon ve klinik semptomlardan kaçınmak amacıyla (örneğin bir tür proflaksi)
2. Terapötik – eritrositer siklusun eradikasyonu için
3. Radikal tedavi – karaciğerde ekzoeritrositer siklusun eradikasyonu için
4. Gametosidiyal – sivrisineğe geçişi engellemek için eritrositlerdeki gametositleri parçalamak için

Klorokin *P. vivax*'ın baskılayıcı ve terapötik tedavisinde kullanılırken, arkasından primakin radikal tedavi ve gametositleri elimine etmek için kullanılır. *P. vivax*'ın klorokine dirençli formları Endonezya, Solomon Adaları, Yeni Gine ve Brezilya'da görülmektedir. Klorokine dirençli *P. vivax* ile enfekte hastalarda meflokin ± artesunat, kinin, primetamin-sulfadoksin (Fansidar) ve doksisiklinin yer aldığı diğer ajanlar kullanılabilir. Primakin karaciğerde *P. vivax*'ın latent formlarından kaynaklanan relapslardan korunmak için özellikle tercih edilir. Antimalaryal ilaçların toksik potansiyelleri olduğu için, klinisyenler terapötik yöntemlerle ilgili bilgileri dikkatli şekilde incelemeleri önerilmektedir.

Kemoproflaksi ve enfeksiyonların eradikasyonu için sivrisinek-insan geçiş döngüsünü kırmak önemlidir. Sivrisinek türlerinin kontrolü ve korunma için tarama, tül, elbise ve insektisit kullanımı temeldir. Endemik alanlardan göç eden ve seyahat edenler kan yayma yöntemleri veya olabilecek enfeksiyona yönelik serolojik test yöntemleri kullanarak dikkatli bir şekilde taranmalıdır. Endemik alanlarda yaşayanları veya o bölgelere seyahat edenleri korumak için geliştirilen aşılar üzerine araştırmalar devam etmektedir.

Plasmodium ovale

Fizyoloji ve Yapı

P. ovale genç esnek eritrosit seçiciliği gibi birçok özellikleriyle *P. vivax* ile benzerlik gösterir. Genellikle içinde oval formları bulunan konak hücreleri büyütür ve biçimini bozar. Schüffner granülleri soluk pembe granüller şeklinde ve hücre sınırları sıklıkla fimbriyalı veya düzensiz görülür. Olgun *P. ovale* şizontların da bulunan merozoitlerin sayısı *P. vivax*'ın yarısı kadardır ve malaryal pigment koyu kahverengidir.

Epidemiyoloji

P. ovale, *P. vivax*'dan daha sık olmak üzere öncelikle tropikal Afrika'da görülür. Asya ve Güney Amerika'da da bulunur.

Klinik Belirtiler

P. ovale (benign tersiyan veya ovale sıtması) enfeksiyonunun tersiyan ataklarının klinik tablosu *P. vivax* ile benzerlik göstermektedir. Yaklaşık bir yıl boyunca tedavi edilmeyen enfeksiyonların durumu, *P. vivax* enfeksiyonun birkaç yılına eşittir. Relaps ve nüksleri *P. vivax*'a benzerdir.

Laboratuvar Tanı

P. vivax'da olduğu gibi, kalın damla ve ince yaymada, Schüffner granülleri ve düzensiz hücre duvarı içeren tipik oval hücreler görülür. Serolojik testleri *P. vivax* ve diğer plasmodia ile çapraz reaksiyon vermektedir.

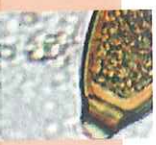
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Latent karaciğer formlarından kaynaklanan relapslardan korunmak için primakinin kullanımını da kapsayan tedavi rejimleri ile *P. vivax* enfeksiyonu için kullanılanlarla aynıdır. *P. ovale* enfeksiyonlarından korunmada *P. vivax* ve diğer plasmodia'la aynı yöntemler kullanılır.

Plasmodium malariae

Fizyoloji ve Yapı

P. vivax ve *P. ovale*'nin aksine, sadece *P. malariae*, düzgün hücre membranına sahip olgun eritrositleri enfekte edebilir. Parazitin



büyümesi kırmızı kan hücresinin boyutu ve şekli ile uyumludur. Gelişme sırasında *P. vivax* ve *P. ovale*'de olduğu gibi kırmızı hücrelerde büyüme ve şekil bozukluğu olmazken, konak hücrede parazitin özel şekilleri görülür: oldukça kompakt koyu boyanan "bant ve bar formları. *P. malariae*'nın şizontu, kırmızı kan hücrelerinde büyüme ve şekil bozukluğu yapmaz ve genellikle bir koyu kahverengi merkez pigment granülünü çevreleyen rozet şeklinde sekiz merozoitten oluşmuştur. Nadiren konak hücrede oluşan **Ziemann granülleri** denen kırmızımsı granüller görülür.

P. vivax ve *P. ovale*'nin aksine, *P. malariae*'nin hipnozoitleri karaciğerde bulunmaz ve relaps görülmez. Nüks meydana gelir ve ana semptomlar azaldıktan sonra gelişebilir.

Epidemiyoloji

P. malariae enfeksiyonu, diğer plasmodia gibi ama daha az oranda öncelikle subtropikal ve sıcak bölgelerde görülür.

Klinik Belirtiler

P. malariae'nın inkübasyon periyodu plamodia'a göre daha uzun olup, genellikle 18-40 gün arasında değişirken, bu süre birkaç ay veya yıl olabilmektedir. Erken semptomlar, periyodik olarak 72 saatte bir (kuartan veya malaryal malarya) olan ateşle beraber grip benzeridir. Ataklar orta seviyede olup birkaç saat sürer. Tedavi edilmeyen enfeksiyonlar 20 yıldan daha uzun sürebilir.

Laboratuvar Tanı

Olası *P. malariae* enfeksiyonun tanısı için kandan yapılan kalın damla ve ince yayma preparatlarında, karakteristik **çubuk ve bant formlarının ve rozet şizontlarının** görülmesiyle olur. Serolojik testlerin diğer plasmodia ile çapraz reaksiyon verdiğinden dolayı dikkat edilmedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

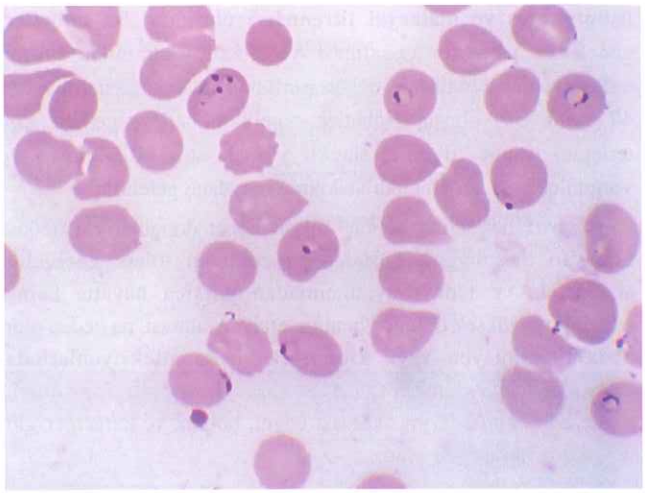
Tedavi *P. vivax* ve *P. ovale*'dekinin benzeridir ve yalnız tedavinin nüks enfeksiyondan koruduğuna emin olunmalıdır. Latent karaciğer formlarından kaynaklanan relapslardan korunmak için yapılacak tedaviye gerek yoktur, çünkü *P. malariae*'de bu formlar bulunmazlar. Korunma ve kontrol mekanizmaları yukarıdaki bölümlerde *P. vivax* ve *P. ovale*'de tartışılmıştır.

Plasmodium falciparum

Fizyoloji ve Yapı

P. falciparum konak eritrosit seçiciliği göstermez ve yaşaması için herhangi bir formu için herhangi kırmızı kan hücresine girmesi yeterlidir. Hem de birçok tipte merozoit tek bir eritrositi enfekte edebilir. Böylece bir enfekte hücrede üç veya hatta dört küçük halka form olabilmektedir (Şekil 82-3). *P. falciparum* sıklıkla konak hücrenin hücre membranının periferinde veya çok kenarında, çoğunlukla hücrenin dışında çubukmuş gibi görünür (bkz. Şekil 82-3). Bu yapılara **"apliqué"** veya **"accolé"** adı verilmekte ve bu türler için ayırt edicidirler.

P. falciparum'un gelişen trofozoit formları ve şizontları nadiren yayma preparatlarında görülür, çünkü bu formlar karaciğer ve



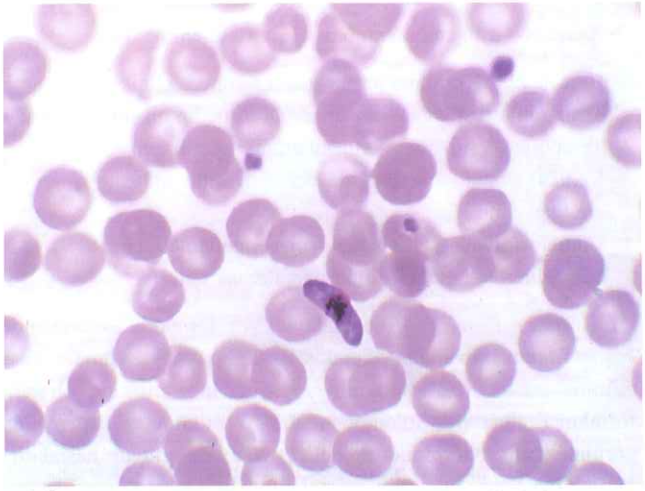
Şekil 82–3. *P. falciparum*'un halka formu. Bu organizma için karakteristik olan tek bir eritrositte birçok halka formun bulunması unutulmamalıdır.

dalakta dönüşüme uğramaktadır. Sadece çok ağır enfeksiyonlarda periferal sirkülasyonda bulunmaktadır. Böylece *P. falciparum* malaryalı hastaların periferal kan örneklerinde karakteristik olarak sadece genç halka formlar ve ara sırada gametositler bulunur. Tipik hilal biçimli gametositler türler için tanı koydurucudur (Şekil 82-4). Enfekte kırmızı kan hücrelerinde *P. vivax* ve *P. ovale*'de olduğu gibi büyüme ve şekil bozukluğu görülmez. Ara sıra **Maurer noktaları** diye bilinen kırmızımsı granüller *P. falciparum*'da görülmektedir.

P. falciparum'un, *P. malariae*'deki gibi karaciğerde hipnozoitleri gelişmez. Karaciğerden kaynaklanan relapsların oluşup oluşmadığı bilinmemektedir.

Epidemiyoloji

P. falciparum özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde görülmektedir. Bu bölgelerde HIV ile beraber ko-enfeksiyon şeklinde yaygındır ve bu ağır sıtmanın oluşmasına neden olan bir risk faktörüdür.



Şekil 82–4. *P. falciparum*'un olgun gametositi. Sosis şeklinde bu formların varlığı *P. falciparum* malarya için tanı koydurucudur.

Klinik Belirtiler

P. falciparum'un inkübasyon periyodu 7-10 gün arasında olup bütün plasmodia'dan daha kısadır ve aylar yıllar şeklinde olan durum hiç gerçekleşmez. Grip benzeri semptomlardan sonra, *P. falciparum*'da hızlıca **günlük** üşüme, ateş, ciddi bulantı, kusma ve ishal gelişir. Atak periyodları tersiyan (36-48 saat) şeklinde olur ve fulminan hastalık gelişir. **Malign tersiyan sıtma** bu enfeksiyonu için uygun bir tanımlama şeklidir. Sıtmanın bu tipinin intestinal enfeksiyonlarla benzer bulantı, kusma ve ishal semptomları göstermesinden dolayı "malign taklitçi"diye adlandırılır.

Sıtma enfeksiyonlarında ölüm az gözükürken, *P. falciparum*'da tedavi edilmeyen olgularda büyük ihtimalle sonuç ölümcüldür. Enfekte ve yıkılan eritrositlerin sayısının artması, toksik hücresel artıklar, kırmızı kan hücrelerin damar endoteline aderensi, kırmızı kan hücrelerinin yaklaşması ve kırmızı kan hücreleri, trombositler, lökositler ve malaryal pigmentlerden oluşan kitlerin kapillerleri tıkaması sonucu gerçekleşir.

P. falciparum enfeksiyonunda çok sıklıkla beyin tutulumu (serebral sıtma) görülür. Hücre kitleleri ve malaryal pigmentin birikmesi sonucu oluşan kapillar tıkanma koma ve ölümle sonuçlanabilir.

P. falciparum sıtması, böbreklere de zarar verir ki bunun sonucu oluşan hastalık tablosuna da **karasu ateşi** adı verilir. Kırmızı kan hücrelerinin hızlı yıkımına bağlı intravasküler hemoliz sonucu hemoglobulinüri oluşur ve buda akut böbrek yetmezliği, tubüler nekroz, nefrotik sendrom ve ölümle sonuçlanabilir. Karaciğer tutulumunda abdominal ağrı, safralı kusma, ciddi ishal ve hızlı dehidrasyon karakteristikdir.

Laboratuvar Tanı

Kalın damla ve ince yayma preparatlarında bir hücre içinde accolé şeklinde birçok sayıda tipik *P. falciparum* halkaları aranır (bkz. Şekil 82-3). Kendine özgü hilal şekilli gametositler de tanısaldır (bkz. Şekil 82-4). Sadece halka formlarından oluşan yüksek düzeyde parazitemi (eritrositlerin >%10'u), gametositler görülmese de *P. falciparum* enfeksiyonu için anlamlıdır.

Laboratuvar personeli en sık *P. falciparum* ve *P. vivax* olmak üzere dört türün kombinasyonu sonucu oluşan miks enfeksiyonları kaçırmamak için bütün kan yayması preparatını taramaları gereklidir. Misk enfeksiyonun saptanması ve tam bildirilmesi tedavi seçimini etkilemektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Sıtmanın tedavisinin temelinde endemik bölgeye seyahat hikayesi, tam klinik anamnez ve ayırıcı tanı, akut ve hızlı laboratuvar çalışma ve antimalaryal ilaçların doğru seçimi yer almaktadır.

P. falciparum'un klorokine dirençli suşlarının Orta Amerika ve Karaib Adaları hariç endemik olduğu bütün alanlarda (Afrika, Güneydoğu Asya, Güney Amerika) görüldüğü için, klinisyenler özellikle klorokine direnç oluştuğu bilinen yerlerde, *P. falciparum* enfeksiyonunun uygun tedavisi için mevcut protokoller gözden geçirilmelidir. Hastaların anamnezinde klorokin dirençli bölgeye gitme hikayesi yoksa seçilecek ilaçlar klorokin veya parenteral kinindir. Klorokine dirençli *P. falciparum* (veya *P. vivax*) ile enfekte hastalarda meflokin ± artesunat, kinin, kinidin, primetamin-sulfadoksin (Fansidar) ve doksisilinin yer aldığı diğer ajanlar kullanılabilir. Kinin ve primetamin-sulfadoksin potansiyel toksik olduğu için, proflaksi yerine tedavi amacıyla daha sık tercih edilirler. Klorokin analoğu olan amodiakin, klorokin dirençli *P. falciparum*'a karşı etkilidir; bunun yanında toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. *P. falciparum*'un birçok ilaca dirençli suşlarına karşı çok etkili en yeni ajanlar fenantren metanol, halofantrin, lumefantrin, artemisinin, artemeter, artesunat ve seskuiterpenin her iki deriveleridir (bkz. Bölüm 80).

Yeni tanımlanan antimalaryal bileşiklerin hızlı etkili artemisinin ile kombinasyonları *P. falciparum* ile oluşan sıtmanın hem kontrolünde hem de tedavisinde oldukça etkilidir. Artemisinin ile parazit biyokitle (yaklaşık 3 günde 10^8) oluşumunda çoğalma hızı çok azalarak çok küçük sayılara düşmekte ve ikincil bir ajan (genellikle mefkokin veya lumefantrin) ile temizlenmektedir. Meflokin veya lumenfantrin parazit sayısında yüksek miktarda azalmaya neden olmakta, böylece, enfeksiyon sonucu ortaya çıkan rezistan mutant suşların oluşma şansını da azaltmaktadır. Tolere edilebilen artesunat – meflokin ve artemeter - lumefantrin kombinasyonları, bağışıklı sistemi zayıf veya hiç olmayanlarda birçok ilaca dirençli falciparum sıtmasının tedavisinde çok etkilidir.

Ağır sıtma olgularında kırmızı hücre kan transfüzyonu mantıksal olarak gerekli görülmesine rağmen, diğerleri ile bu tedavinin, klinik deneyimlere dayalı karşılaştırılmaları yeterli değildir. Yine de kırmızı hücre değişimi (veya tam kan değişimi) serebral sıtma, akut akciğer yaralanması, asidemi ile beraber ciddi hemoliz, şok ve uygun intravenöz antimikrobiyal terapiye rağmen yüksek veya artan parazitemi gibi klinik durumların bulgularına sahip ağır malaryalı hastalarda uygulanabilir.

P. falciparum'un klorokine dirençli olduğu kesin değilse, uygun olanı suşu dirençli kabul edip hastayı hemen tedavi edilmelidir. Laboratuvar *P. falciparum* ve *P. vivax*'dan oluşan miks enfeksiyon bildirirse, tedavi sadece eritrositlerdeki *P. falciparum*'u değil, relapsdan kaçınmak için *P. vivax*'ın karaciğer formlarını da eradike etmelidir. Miks enfeksiyonların tanımlanmasında ve raporlanmasında laboratuvarların yetersizliği tedavinin tamamlanmasına rağmen başarısızlığına ve gereksiz zaman kaybına yol açar.

P. falciparum enfeksiyonundan korunma ve kontrolü, *P. vivax* ve diğer insan sıtmalarında olduğu gibidir. Klorokin direnci bu

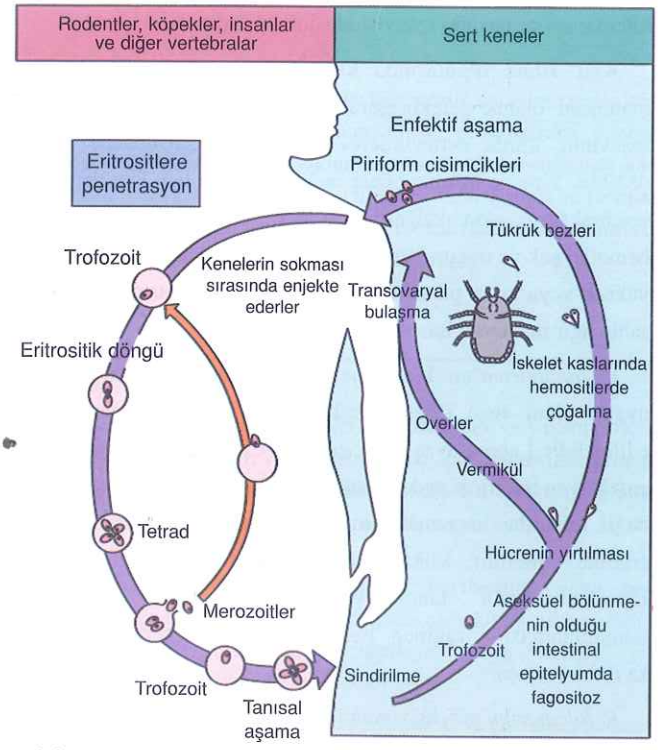
hastaların kontrolünü güçleştirir ve bu durumun, uygun tedavi rejimleri ile klinisyenlerin bilinçlenmesiyle üstesinden gelinebilir.

Babesia Türleri

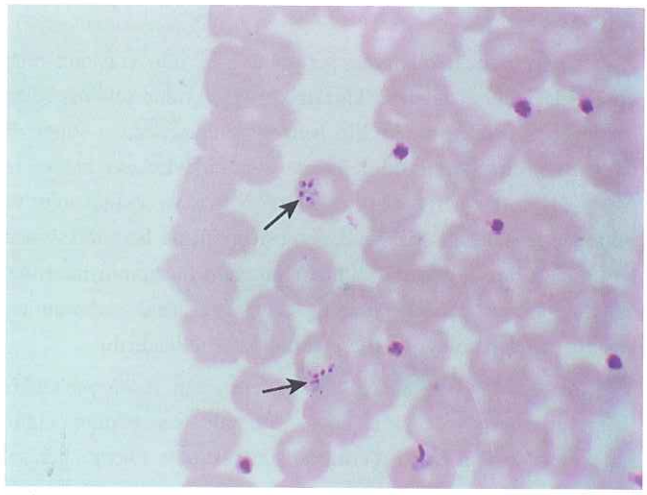
Babesia morfolojik olarak plasmodia'a benzer hücre içi sporozoan'ıdır. Babezyoz geyik, koyun ve kemirgen gibi çeşitli hayvanları enfekte eden zoonoz olup: insan rastlantısal konaktır. Enfeksiyon *Ixodid* kenelerle geçiş gösterir. ABD'de babezyozu genellikle *Babesia microti* oluşturmaktadır.

Fizyoloji ve Yapı

İnsan enfeksiyonu, enfekte bir kene ile temastan sonra başlar (Şekil 82-5). Enfeksiyöz piriform cisimler kan yoluyla içeri girerler ve eritrositleri enfekte eder. Eritrosit içi trofozoitler ikiye bölünerek çoğalırlar, tetrad formasyonu oluştururlar ve eritrositi lize ederek merozoit olarak salınırlar. Bunlarda diğer hücreleri yeniden enfekte ederek enfeksiyonu devam ettirirler. Enfekte hücreler ek çoğalmanın meydana geleceği kene tarafından beslenirken alınır. Kene populasyonunda enfeksiyon, transovaryal geçiş ile de devam edebilmektedir. İnsanlarda enfekte hücrelerde *P. falciparum*'a benzer halka formları bulunurken, kan yayma preparatlarının dikkatli incelenmesi sonucu plasmodiyal enfeksiyonlarda görülen diğer karakteristik gelişme formları ve malaryal pigment görülmez (Şekil 82-6).



Şekil 82–5. *Babesia* türlerinin yaşam döngüsü.



Şekil 82–6. *Babesia microti*'nin halka formları. Tek bir eritrositte birçok halka formu (ok) bulunabildiği ve Şekil 82-3'deki *P. falciparum*'a benzerlik gösterdiği unutulmamalıdır.

Epidemiyoloji

Babesia'nın 70'den daha fazla farklı türü Afrika, Asya, Avrupa ve ABD'nin kuzeydoğu sahil bölgesinde (Örneğin, Nantucket Adası, Martha's Vineyard, Shelter Adası) görülen hastalığın nedeni olan *B. microti* ile Kuzey Amerika'da bulunmaktadır. *Ixodes dammini* babezyozun bulaşmasında rol oynayan sorumlu vektör kenedir ve tarla faresi, vole ve küçük kemirgenler doğal rezervuar konaklarıdır. Endemik alanlarda yapılana serolojik çalışmalar *Babesia*'ya geçmişte maruz kalmanın sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir. Muhtemelen, birçok enfeksiyon asemptomatik veya hafif olarak gerçekleşir. Avrupa'da daha çok bildirilen *B. divergens*, splenektomi olmuş insanlarda sıklıkla ölümcül olacak kadar ciddi enfeksiyonlara yol açar. Ağır ilerleyen *B. microti* parazitemisi dalağı alınmamış HIV ile enfekte immün sistemi baskılanmış hastalarda meydana gelir. Enfeksiyonların çoğunun kene sokmasının arkasından oluşurken, transfüzyonla da enfeksiyonun geçişinin olduğu gösterilmiştir.

Klinik Belirtiler

1-4 haftalık bir inkübasyon periyodunun arkasından, semptomatik hastalarda genel kırıklık, periyodik olmayan ateş, baş ağrısı, üşüme, terleme, kırgınlık ve zayıflık görülür. Eritrositlerin artan yıkımıyla ağırlaşan enfeksiyonda hemolitik anemi gelişir ve hastaya böbrek yetmezliği eklenir. Hepatomegali ve splenomegali ileri hastalık durumlarında gelişebilir. Düşük seviyede parazitemi haftalarca sürebilir. Splenektomi veya fonksiyon yapmayan dalaklılarda, immün sistemin baskılanmışlarda, HIV enfeksiyonlularda ve ileri yaşlarda enfeksiyonun olabilirliği artmakta ve hatta hastalık daha ağır görülebilmektedir.

Laboratuvar Tanı

Kan yaymalarının incelenmesi, seçilecek tanı yöntemidir. Laboratuvar personeli *Babesia* ile *Plasmodium* türleri arasındaki

farklılıkları bilmesi yönünden deneyimli hale getirilmelidir. *Babesia* kırmızı kan hücrelerinde birçok küçük halka formlarının bulunmasıyla *P. falciparum*'u taklit eder (bkz. Şekil 82-6). Enfekte hastalardaki düşük derecede parazitemiden dolayı yaymalar negatif çıkabilir. Bu enfeksiyonlarda enfeksiyonun oluşma ihtimalinin yüksek olduğu hamsterlere kan örneklerinin inokülasyonu tanı için yapılabilir. Serolojik testler de tanı amacıyla da kullanılır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seçilecek olan ilaçlar kinin ile kombine klindamisindir. Klorokin ve pentamidin gibi diğer antiprotozoal rejimlerin kullanımı sonucu değişken sonuçlar alınmıştır. Bununla beraber, hafif hastalığı olan birçok kişi spesifik tedavi olmadan düzelmiştir. Kan transfüzyonu da splenektomisi olanlar ve *B. microti* ve *B. divergens* sonucu oluşan ağır enfeksiyonlularda başarılıdır. Koruyucu elbise kullanımı ve insektisit repellentler hastalıktan korunmanın önemli olduğu endemik bölgelerde kene ısırmalarını azaltabilmektedir. Keneler organizmaları vermeden önce birkaç saat yapışık kalırlar, bundan dolayı kenenin hemen uzaklaştırılması koruyucu olabilmektedir.

Toxoplasma gondii (Klinik Olgu 82-2)

T. gondii Plasmodium, Isospora ve Sporozoa ailesinde yer alan diğer üyelerle ilgili tipik bir koksidiyan parazittir. *T. gondii* hücre içi paraziti olup kuşları ve insanları içine alan çok geniş sayıda hayvanları enfekte etmektedir. Tek bir türü bulunur ve suştan suşa değişkenlikler gösterir. *T. gondii*'nin asıl rezervuar konağı yaygın olarak ev kedileri ve diğer kedigillerdir.

Fizyoloji ve Yapı

Organizmalar kedilerin intestinal hücrelerinde gelişirler, daha sonra ekstraintestinal döngüsünü kan akımı yoluyla dokulara geçerek gerçekleştirir (Şekil 82-7). İntestinal döngüde organizmalar kedinin dışkısı atılırlar ve dış ortamda 3-4 gün içinde enfektif kistler olgun hale gelirler. Bu ookistler insanların intestinal protozoon paraziti olan, fare ve diğer hayvanların (insanları da içerir) bağırsaklarında bulunan ve beyinin de yer aldığı çeşitli dokularda akut ve kronik enfeksiyona neden olan *Isospora belli*'ye benzerdir. Kedilerde enfeksiyon dokuları enfekte kemirgenleri yemesiyle gerçekleşir.

Ookistin bazı enfektif formlarından (**trofozoit**) **takizoit** diye adlandırılan ince uzun hilal şeklinde yapılar gelişir. Bu hızlı çoğalan formlar enfeksiyonun başlamasından ve dokulardaki zarardan sorumludur. **Bradizoit** diye adlandırılan yavaş büyüyen daha kısa formlar da kronik enfeksiyonlarda kistlerin içinde gelişirler.

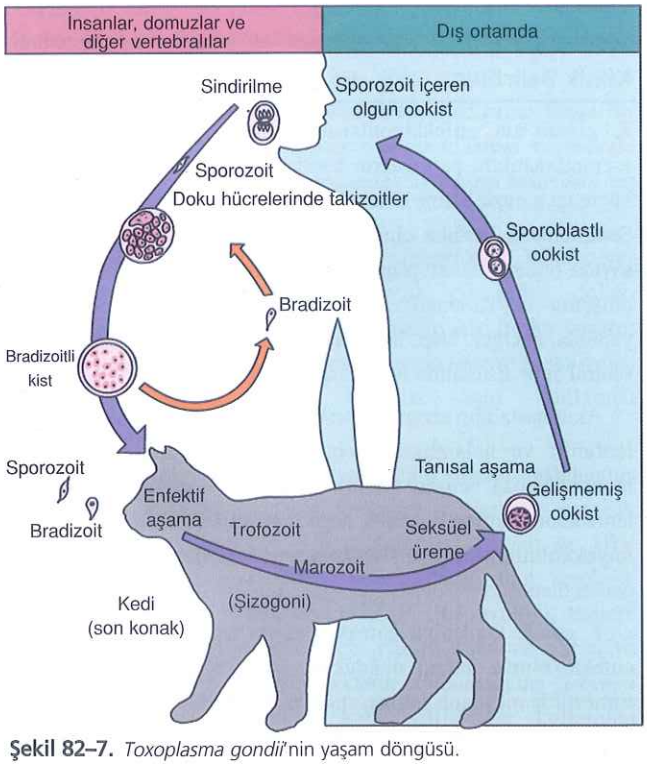
Epidemiyoloji

T. gondii'li insan enfeksiyonu her zaman görülür; bunun yanında, immün sistemi baskılanmış kişilerde (acquired immundeficiency

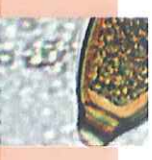
Klinik Olgu 82–2. Toksoplazmoz

Vincent ve arkadaşları (Infect Med 23:390, 2006) 3 yıldır Hodgkin hastalığı nedeniyle kemoterapi uygulanan ve takibinde otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan 67 yaşında kadın hastayı bildirmişlerdir. Uygulamadan kısa bir süre sonra, hasta ateş ve nötropeni gelişmesi üzerine geniş spekturumlu antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Kan ve idrar kültür sonuçları negatiftir. Nötropeni takiben (transplantasyondan 1 ay sonra) konfüzyon ve letarji gelişmiştir. Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında her iki hemisferde ve orta beyinde mikroinfarkt alanlar görülmüştür. Lumbal fonksiyon bulguları olayı açıklamamaktadır. Toksoplazmoz şüphesinden dolayı hastanın tedavi rejimine primetamin ve sülfadiazin eklenmiştir. Toksik epidermal nekrolizis gelişmesiyle, sülfadiazin kesilmiş ve klindamisin başlanılmıştır. Çoklu organ yetmezliği gelişmesiyle, hasta 1 hafta içinde kaybedilmiştir. Otopside, bradizoitleri içeren kist hastanın beyninde ve kalbinde saptanmıştır. Histopatolojik bulgular ve immünohistokimyasal boyamalar yaygın toksoplazmozun tanısını desteklemektedir.

Özellikle otolog stem hücre transplantasyonundan sonra yaygın toksoplazmoz nadirdir. Bu hastada *Toxoplasma*'nın reaktivasyonu ve yaygın görülmesinin nedeni Hodgkin hastalığı ve onun tedavisi sırasında hücresel immünitenin baskılanmasına bağlıdır. Ek olarak beyin, kalp, karaciğer ve akciğerler yaygın toksoplazmoz olgularında sıklıkla tutulmaktadır.



Şekil 82–7. *Toxoplasma gondii*'nin yaşam döngüsü.



syndrome [AIDS]'li hastalar) ciddi şekilde daha çok karşımıza çıkar. Köpekgiller ve kedigiller kadar çok kuşlarda olmak üzere hayvanların çoğunda yaygın geçiş görülmektedir.

İnsanlar iki yolla enfektif hale gelirler: (1) ara konak olan hayvanların az pişmiş etlerinin yenilmesiyle ve (2) kedi dışkısı ile kontamine enfektif ookistlerin alınmasıyla. Serolojik çalışmalar az pişmiş etlerin veya et sularının yoğun olarak tüketildiği insan toplumlarında sıklığının arttığını göstermiştir. Kedilerin bulunmadığı çok az coğrafik alanda insan ve kemirgenlerde serolojik testlerin negatif olması dikkate edilmesi gereken noktalardandır. ABD'de genellikle toksoplazmoz salgınları kedi dışkısı ile temasta bulunmuş az pişmiş etlerden (örneğin hamburger) kaynaklanmaktadır.

Transplasental enfeksiyon et, et suları ve kedi dışkısı ile temasından kaynaklanan enfeksiyonlardan farklı olarak hamilelerde gelişebilir. Kontamine kan ürünleri ile geçen transfüzyon enfeksiyonu oluşabilir, fakat yaygın değildir. Enfekte anneden kaynaklanan transplasental enfeksiyon fetüste yıkıcı etkiye neden olur.

Bir coğrafik alanda bulunan insanlarda serokonversiyon oranı benzer çıkmasına rağmen, ciddi enfeksiyon oranı insanların immün durumuna bağlı olarak dramatik farklılıklar göstermektedir. Özellikle human immunodeficiency virus (HIV) ile enfeksiyonu, organ transplantı ve immünsupressif tedavi sonucu hücresel immünitesinde defektleri olan hastalarda daha çok yaygın hastalık veya santral sinir sistemi tutulumu görülür. Bu tip hastalık genellikle yeni bir organizmanın alınmasından daha çok önceki latent enfeksiyonun reaktivasyonundan kaynaklandığına inanılır.

Klinik Belirtiler

T. gondii'nin enfeksiyonların büyük çoğunluğu benign ve asemptomatiktir, parazitlerin kandan dokuya geçmeleri ve orada hücre içi parazit haline dönmeleri ile semptomlar oluşmaya başlar. Semptomatik hastalık oluştuğunda enfeksiyon, hücre yıkımı, çok sayıda organizmanın çoğalması ve son olarak kist formasyonun oluşumu ile karakterizedir. Birçok dokuyu etkileyebilmesinin yanında, akciğer, kalp, lenfoid organlar ve gözünde dâhil olduğu santral sinir sisteminin hücrelerini tercih eder.

- Akut hastalığın semptomları üşüme, ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, lenfanjit ve halsizliktir; semptomlar çoğunlukla enfeksiyoz mononükleoza benzer. Kronik hastalıkta, semptom ve bulgular lenfadenit, nadiren döküntü, hepatit belirtileri, ensefalomiyelit ve miyokarditttir. Bazı olgularda koryoretinit oluşur ve görme kaybına neden olabilir.

T. gondii konjenital enfeksiyonu da hamilelik sırasında anne enfekte olursa, infant doğduktan sonra oluşur. Enfeksiyon ilk trimestirde meydana gelirse, spontan düşük, ölü doğum veya ciddi hastalıkla sonuçlanır. İlk trimestir den sonra infant enfekte hale gelirse, epilepsi, ensefalit, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, hidrosefali, psikomotor veya mental gerilik, korioretinit, görme kaybı, anemi, sarılık, döküntü, pnömoni, ishal ve hipotermi görülür. İnfantlar asemptomatik doğup, aylar hatta yıllar sonra hastalık gelişebilir. Sıklıkla bu çocuklarda görme kayıplı veya kayıpsız koryoretinit ve gerilik, nöbet, mikrosefali ve işitme kaybını içine alan nörolojik problemler oluşur.

İmmün sistemi baskılanmış yaşlı hastalarda, hastalığın farklı şekli görülmektedir. Latent toksoplazmozun reaktivasyonu bu hastalar için özel bir sorundur. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda *Toxoplasma* enfeksiyonun ortaya çıkan semptomları genellikle büyük ağırlıkla diffüz ensefalopati, meningoensefalit veya serebral kitle lejyonları ile nörolojiktir. Serebral toksoplazmozun reaktivasyonu AIDS'li hastalarda en çok ensefalit olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık aynı zamanda beyinde bir veya daha fazla kitleden kaynaklanan birçok odaklıdır. Semptomlar hemiparezi, nöbet, görme bozuklukları, konfüzyon ve letarjiyi gibi lezyonların lokalizasyonlarından temel almaktadır. Rapor edilen enfeksiyonun diğer yerleşim yerleri göz, akciğer ve testisleri kapsamaktadır. Hastalık AIDS'li hastalarda sıklıkla görülmesine rağmen, özellikle solid organ transplantasyonu yapılanlar olmak üzere immün sistemi baskılanmış hastalarda da benzer klinik durumlar meydana gelebilmektedir.

Laboratuvar Tanı

Serolojik testler akut aktif enfeksiyonun tanısı için gerekmektedir; tanı çeşitli zamanlarda toplanan kan örneklerinden artan antikor titrelerinin bulunmasıyla belirlenmektedir. Organizmalarla temasın yaygın olmasından dolayı, antikorların farklı izotipleri ile yapılan testler ve artan titrelere dikkat ederek akut ile öncesinde asemptomatik veya kronik olan enfeksiyonun reaktivasyonu arasındaki ayırımı yapmak önemlidir. *T. gondii* serolojik profili (TSP) gibi referans edilen testlerin panelini enfeksiyonun eski mi yoksa akut yeni bir olay olduğunu saptamak için uzmanlaşmış referans laboratuvarlar kullanmaktadır. TSP'nin içeriği: (1) IgG antikorlarını ölçen Sabin-Feldman dye testi; (2) IgM, IgA ve IgE antikorlarını ölçen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); (3) IgE antikorlarını ölçen immunosorbent agglution assay (ISAGA); ve (4) IgG antikorlarının seviyelerini ölçen farklı aglütinasyon testi.

İmmün sistemi sağlam hastalarda başlangıçta *T. gondii*'nin IgG antikorlarına bakmak gereklidir. Bazı çalışmalar ve rehberler IgM'nin de test edilmesi yaralı olduğunu belirtmesine rağmen, *T. gondii*'nin IgM antikorları akut enfeksiyondan, yanlış pozitif sonuçları göz ardı etmeden, 12 ay veya daha fazla zaman sonra çıkabilmektedir. IgG titreleri şüpheli çıkarsa, 3 hafta sonra örnek alınarak test tekrar edilmelidir. IgG titresi negatif (1:16'nın altı) ise *Toxoplasma* enfeksiyonu düşünülmez. Antikor titresinde iki kat artış, negatifin pozitif sonuca dönmesi ile gerçekleşen

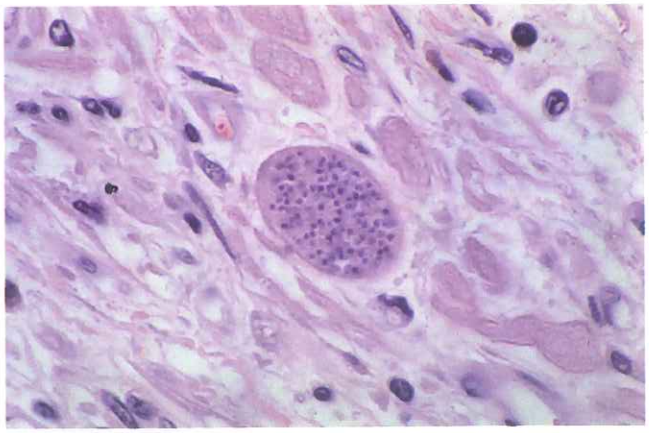
serokonversiyon akut enfeksiyonu gösterir. Tek bir yüksek titre toksoplazmozun tanısı için yeterli değildir, çünkü IgG titreleri enfeksiyondan sonra yıllarca inmeyebilmektedir.

Kanserli, organ transplantlı ve AIDS'li hastalarda toksoplazmoz genellikle kronik asemptomatik (latent) enfeksiyonun reaktivasyonundan sonra ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu hastalarda tanı oldukça güç olabilmektedir; IgM antikoru tespit edilemez ve IgG antikorlarının varlığı sadece geçmiş enfeksiyonu göstermektedir. Akut enfeksiyonun serolojik kanıtlarının olmaması durumunda, tanı sadece dokularda organizmaların histolojik olarak gösterilmesiyle veya PCR ile nükleik asitlerin saptanmasıyla konulabilir. IgG antikorları negatif, immün sistemi baskılanmış hastalar, seropozitif hastaların reaktivasyon riski kadar akut enfeksiyon riskine sahiptirler.

Hamile kadınlarda akut toksoplazmozun tanısında kullanılan yöntemler immün sistemi sağlam yetişkinlerde kullanılanlarla aynıdır. FDA hamilelik sırasında tanı amacıyla tek bir yöntemin kullanılması sonucu sıklıklarla bu hastalarda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olduğundan, *T. gondii* IgM ticari kitlerinin kullanımına karşı ikazını yayınlamıştır. *Toxoplasma* referans laboratuvarlarında konfirme testleri mutlaka gereklidir. IgM ve IgG antikorlarının her ikisinin de birden olmaması, aktif enfeksiyonun varlığından bizi uzaklaştırabilir.

Konjenital toksoplazmozun prenatal tanısı ultrasonografi ve amniyosentez ile konulabilmektedir. *T. gondii*'yi saptamak için amniyotik sıvıda PCR analizi pozitif ve negatif prediktif değerleri ile tercih edilecek testtir. Maternal IgG antikorları yenidoğanda bulunduğundan dolayı, IgA ve IgM antikorlarının yenidoğanda toksoplazmozun serolojik tanısında esas alınmalıdır.

Dokular ve vücut sıvılarında trofozoit ve kist gibi organizmalarının gösterilmesi tanı yöntemlerinin en kesinidir (Şekil 82-8). Lenf nodları, beyin, miyokart veya diğer olası dokuların biyopsi örnekleri serebrospinal sıvı, amniyotik sıvı ve bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi vücut sıvıları kadar organizma yönünden direkt olarak incelenmelidir. Yeni monoklonal antikor temelli fluoresan boyaları dokularda *T. gondii*'yi direkt saptamak için kullanılabilir. *T. gondii* için kültür yöntemleri iyi tecrübe gerektirmektedir ve klinik laboratuvarlarında genellikle kullanılamaz. Potansiyel enfekte materyalin fare peritonuna veya doku kültürüne inokülasyonu kullanılabilecek iki yöntemdir. Saptama temelli polimeraz zincir reaksiyonlarının geliştirilmesiyle gelecek vaat ediyor ve kan, serebrospinal sıvı, amniyotik sıvı ve diğer klinik örneklerden organizmaların saptanması için daha duyarlı ve daha hızlı olmasına ihtiyaç vardır.



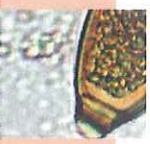
Şekil 82–8. Dokuda *T. gondii* kisti. Konak immünitesinin azalmasıyla hastalık başlatmak üzere aktif hale gelen organizmanın binlercesi kistin içinde bulunabilmektedir (örneğin, AIDS gibi hastalıkta ve transplantlılardaki immün sistemin baskılanması).

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Toksoplazmozun tedavisi enfeksiyonun doğasına ve konağın immün durumuna bağlıdır. Normal konaklarda enfeksiyöz durum spesifik tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzelir. Aksine, immün sistemi bozuk kişilerde santral sinir sistemi ve yaygın enfeksiyonları mutlaka tedavi edilmelidir. HIV enfeksiyonu ile *T. gondii*'nin ilişkisinden önce, toksoplazmozlu immün sistemi bozuk kişiler de 4-6 hafta tedavi edilmelidir. HIV enfeksiyonu saptananlarda, 4-6 hafta sonra tedavinin bitmesiyle relaps oranı %25'dir. Bu gibi hastalar başlangıçta yüksek doz primetamin + sulfadiazinin devamında her iki ilacın düşük dozlarından oluşan tedavi uygulanmalıdır. Bu ilaç kombinasyonu seçilecek rejim olmasına rağmen toksisite (döküntü ve kemik iliği supresyonu) alternatif ajanları tercih ettirebilir. Klindamisin + primetamin en iyi çalışılmış alternatiftir. Atovakuon ve azitromisin (her biri tek başına veya primetamin ile) de etki ve güvenlikleri yönünden bazı aktivitelere sahip olmasına rağmen bu özellikleri yönünden, klindamisin-primetamin ile karşılaştırılmaya ihtiyaçları vardır. Trimetoprim-sulfametoksazol yaygın veya santral sinir sistemi toksoplazmozun tedavisi için primetamin-sulfadiazine başka bir alternatiftir. Kortikosteroid kullanımı serebral ödem ve makula tutulma tehdidi veya riski olan göz enfeksiyonların tedavisini bir kısmında endikedir.

Hamileliğin birinci trimestırında enfeksiyonlar laboratuvar hayvanlarında primetaminin teratojenik etkisinden dolayı kullanımı zordur. Klindamisin ve spiramisinin ikisi birden başarılı ile yerine kullanılmaktadır. Spiramisin immün sistemi baskılanmış hastalarda toksoplazmozun tedavisi için kullanışlı görünmemektedir.

Yaygın enfeksiyon için riski olan immün sistemi baskılanmış hastalar için en önemli nokta korunma şartları ve spesifik proflaksisine yer vermektir. Organ transplantasyonu ve HIV enfeksiyonun erken evrelerinde önce hastalar rutin serolojik taramaları şimdilerde uygulanmaktadır. Pozitif serolojik testlere sahip kişiler hastalığın gelişmesi için yüksek riske sahiptirler ve profilaksi şimdilerden önemsenmektedir. *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonlarından korunmak için proflakside kullanılan trimetoprim-sülfametoksazol *T. gondii* enfeksiyonlarının



korunmasında da etkilidir. Hamile kadınlar ve immün sistemi baskılanmış kişilerde korunmaya, çiğ ya da az pişmiş etleri ellemek ve tüketmekten ve kedi dışkısı ile temastan kaçınmak da eklenmelidir.

Sarcocystis lindemanni

S. lindemanni; S. suihominis, *S. bovihominis* ve *Isospora belli*'nin intestinal formları ve kan ve doku paraziti olan *T. gondii*'yle ilişkili tipik bir koksidiyandır. *S. lindemanni* özellikle koyun, sığır ve domuzlar olmak üzere çeşitli hayvanlarda dünyada yaygın şekilde bulunmaktadır. İnsanlar bu hayvanların etlerini yiyerek kazaren enfektif hale gelmektedirler. Enfeksiyonların çoğunluğu asemptomatiktir, fakat nadiren enfeksiyon miyozit, kaslarda şişkinlik, dispne ve eozinofili şeklinde meydana gelebilir. Miyokardiyumun enfeksiyonu çok nadiren oluşabilir. Kas enfeksiyonlarının spesifik tedavisi yoktur.

Serbest Yaşayan Amipler

Naegleria türleri, *Acanthamoeba* türleri, *Balamuthia* türleri ve diğer serbest yaşayan amipler toprakta ve kontamine göller, akarsu ve diğer su çevrelerinde bulunmaktadır. Bu amiplerin insan enfeksiyonlarının çoğunluğu, kontamine sularda yüzerken amipleri alan insanlarla, sıcak yaz aylarında oluşmaktadır. Tozlarda bulunan kistlerin inhalasyonu ile bazı enfeksiyonların oluşabileceği hesaba katılırken *Acanthamoeba* türlerinin göz enfeksiyonları steril olmayan temizleme solüsyonları ile kontakt lens kontaminasyonu ile gelişebilmektedir.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 82-3)

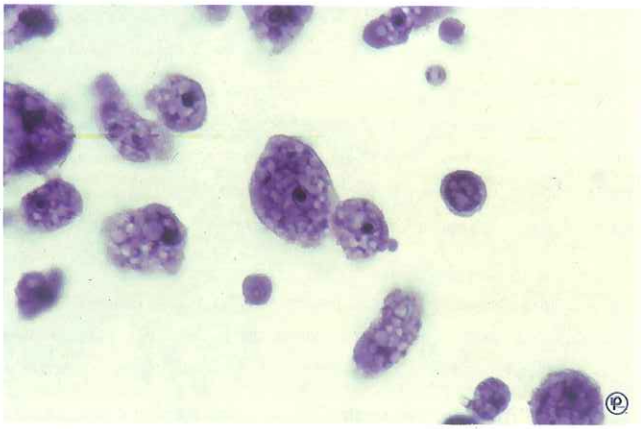
Naegleria, *Acanthamoeba* ve *Balamuthia* organizmaları fırsatçı patojenlerdir. Nazal pasajda kolonize olanlar genellikle asemptomatik olmasına rağmen, bu amipler nazal mukozayı istila edebilirler ve beyine gidebilirler. Akut primer **amibik meningoensefalit** çoğunlukla *Naegleria fowleri* ile meydana gelir. Beyin dokusunun zararı ilerleyici, hızlı, ölümcül meningoensefalit ile karakterizedir. Semptomları şiddetli baş ağrısı, boğaz ağrısı, ateş, tat ve koku alma kaybı ile burun tıkanması, ense sertliği ve Kernig belirtisi oluşturur. Serebrospinal sıvı pürülandır ve eritrosit ve hareketli amipler içerebilir. Klinik olarak, hastalık 4-5 gün içinde genellikle ölümle sonuçlanacak şekilde hızlı seyreder. Beyinde *Naegleria* trofozoitlerinin varlığı ölümden sonra gösterilirken, kistlerinin varlığına dair bulgu yoktur (Şekil 82-9). 1970'li yıllardan önceki bütün olgularda ölüm görülürken, hastalığı hızlı bir şekilde tanı konan ve tedavi edilen birkaç olgunun yaşadığı bildirilmiştir.

Naegleria'nın aksine *Acanthamoeba* ve *Balamuthia* organizmaları öncelikle immün sistemi baskılanmış hastalarda

Klinik Olgu 82–3. Amibik Ensefalit

Rahimian ve arkadaşlarına (Infect Med 22:382-385, 2005) Dominik Cumhuriyeti kökenli 43 yaşında erkek hastanın geçirdiği nöbet üzerine başvurmuştur. Hastada diyabet ve hipertansiyon hikayesi bulunurken, önceden nöbet hikayesi bulunmamaktadır. Kontrastsız çekilen BT'de sonuçlar normaldi. Nörolojik kontrolde konuyu açıklayacak bulgu yoktur ve bunun üzerine hasta evine gönderilmiştir. Yaklaşık 2 hafta sonra, yeni sol yüz felçi nedeniyle yeniden hastaneye yatırılmıştır. Kontrastsız BT'de sağ frontal gri bölgede kalınlaşma ve hipodens alanların varlığı görülmüştür. Sol üst ekstremite paralizisi ile birlikte ilerleyici yaygın güçsüzlük gelişmiştir. Tekrarlanan kontrastsız BT'de vazojenik ödem ve yeni sol paryetal hipodens alanla beraber sağ frontal hipodens alanlarda büyüme görülmüştür. Aynı zamanda, disartri ve bilateral oksipital baş ağrısı gelişmiştir. İnşaat işçisi olarak çalışan hastada, uyuşturucu kullanım, son zamanlarda diş tedavisi ve HIV enfeksiyonu risk faktörleri hikayesi bulunmamaktadır. Seyahat hikayesinde ise sadece 2 yıl önce Dominik Cumhuriyeti'ne seyahati vardır. Klinik muayenesinde disartri, sol yüz felci ve sol üst ekstremite paralizi belirgindir. Lumbal ponksiyunuda beyaz kan hücrelerinde artış, BOS protein seviyesi 50 mg/dl ve glukoz 145 mg/dl (serum glukoz seviyesi 327 mg/dl)'dir. BOS'un Gram boyaması negatiftir. Başın çekilen MR'ında iki adet büyük ihtimalle merkezi nekroz bulunan halka şeklinde lezyonlar bulunmaktadır. HIV test sonuçları negatifti. Beyin biyopsisinde perivasküler alanlarda baskın olmak üzere lenfositik infiltrasyon görülmüştür. Dikkatli incelemede amibik ensefalitin tanısı ile uyumlu trofozoit ve amibik kistler saptanmıştır. PCR testinin sonucunda *Balamuthia mandrillaris* enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Tedaviye pentamidin eklenmesine rağmen hasta 3 gün sonra kaybedilmiştir.

Balamuthia ensefalitleri immün sistemi baskılanmış veya sağlam kişilerde görülebilmektedir. Birçok enfekte hastada kontamine suda yüzme veya temas hikayesi bulunmamaktadır. Portal dolaşıma girmesi beyin tutulumunun olması solunum yoluyla veya deri ülseri ile olduğuna inanılmaktadır. Amibik ensefalitin çoğu olgusunda tanı öldükten sonra konulmaktadır. Son zamanlarda, *Balamuthia* spesifik PCR testleri bu olguda olduğu gibi kullanılmaktadır. Hastaların ölümünde ana neden pentamidin tedavisine rağmen haftalar içinde gelişen nörolojik semptomlardır.



Şekil 82–9. Amibik meningoensefalitli bir hastadan alınan beyin dokusunda birçok *Naegleria* trofozoitleri. (*Marler LM, ve ark: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.*)

olmak üzere granülomatöz amebik ensefalit ve tek veya birçok beyin apselerine neden olur. Hastalığın gidişatı en az 10 gün süren inkübasyon periyodu ile çok yavaş sürer. Hastalık sonuçta beyin dokusunda ödemle beraber bir kronik granülomatöz ensefalittir.

Acanthamoeba organizmaları ile oluşan göz ve deri enfeksiyonları şeklinde de meydana gelebilir. Keratitte genellikle göz travması sonrası kontamine toprak, toz ve su ile temas ilişkisi vardır. Kontakt lenslerin uygunsuz temizlik yapılarak kullanılmasının da bu hastalıkla ilişkisi vardır. *Acanthamoeba* türlerinin invazyonu korneal ülserasyonu ve ağır oküler ağrıya neden olur. AIDS'li hastalar arasında *Acanthamoeba* ve *Balamuthia* organizmalarının kutanöz ve subkutanöz enfeksiyonlarının yaygın hale dönen olguları son zamanlarda saptanmaktadır. Bu enfeksiyonlar biyopsilerinde amipler içeren birçok yumuşak doku nodüllerinden oluşur. Santral sinir sistemi veya derin dokuların tutulumu enfeksiyonun bu formunda da bulunabilmektedir.

Laboratuvar Tanı

Naegleria, *Acanthamoeba* ve *Balamuthia*'nın tanısı için, nazal akıntı, serebrospinal sıvı ve korneal kazıntı (göz enfeksiyonu olgularında) örnekleri toplanmalıdır. Örnekler serum fizyolojik direkt bakı ve iyot boyama ile incelenmelidir. *Naegleria* ve *Acanthamoeba* türlerini ayırmak deneyimli mikroskopistler hariç güçtür. Bununla beraber, Normal steril dokularda bir amibin görülmesi tanı koydurucudur (bkz. Şekil 82-9). *Acanthamoeba* ve *Balamuthia* enfeksiyonlarında dokularda trofozoitler ve kistler bulunurken, *Naegleria* enfeksiyonlarında sadece **amibik trofozoitler** bulunur. Klinik örnekler canlı gram-negatif enterik basilli agar plaklarında kültürleri yapılabilir. Örneklerde bulunan amipler bakterileri besin olarak kullanırlar ve agar yüzeyinde amip hareketleri ile oluşan izlerin varlığı ile 1-2 gün içinde saptanabilmektedir. *Balamuthia*, *Naegleria* ve *Acanthamoeba* için kullanılan agar plaklarında üremezken, memeli hücrelerinden yapılan doku kültürlerinde çoğalmaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

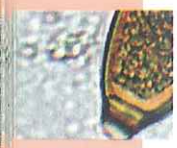
Serbest yaşayan amip enfeksiyonlarının tedavisi genellikle yararsızdır. *Naegleria*, *Acanthamoeba* veya *Balamuthia* ile oluşan amebik meningoensefalit birçok antimikrobiyal ajanlara cevap vermez. *Naegleria* enfeksiyonları için seçilecek tedavi mikonazol ve rifampin ile kombine amfoterisin B'dir. *Balamuthia* enfeksiyonları klaritromisin, flukonazol, sülfadiazin ve flusitosin ile tedavi edilirken, *Acanthamoeba* enfeksiyonlarında pentamidin, ketokonazol ve flusitosin kullanılabilir. Amibik keratitler ve kutanöz enfeksiyonlar topikal mikonazol, klorheksidin glukonat veya propamidin isotiyonata cevap verebilmektedir. Amibik keratitin tedavisi korneal transplantasyon veya nadiren göz inokülasyonu gerekebilmektedir. Tatlı ve hafif tuzlu sularda bu organizmaların geniş dağılımı korunma ve kontrolü zorlaştırmaktadır. Enfeksiyonun kaynağı olarak bilinen yerlerde banyo, dalış ve su sporları yasaklamak önerilirken, genelde bunu uygulamak zordur. Toprak ile temasına neden olan duvarları çatlak yüzme havuzları enfeksiyon kaynağı olmasını engellemek için tamir edilmelidir.

Leishmania

Leishmania enfekte dişi kum sinekleri ile hayvandan insan veya insandan insan geçebilen zorunlu hücre içi parazitidir. Coğrafik alanlara bağlı olarak, kutanöz, diffüz kutanöz ve mukokutanözden iç organ tipine kadar değişen tiplerde hastalık oluşturan birçok farklı türler insanları enfekte edebilir (Tablo 82-2). *Leishmania*'nın yeni türleri sıklıkla saptanmaktadır. Eski bilgilerde ana üç tür *L. donovani* (iç organ leyşmanyazisi), *L. tropica* (kutanöz leyşmanyazisi) ve *L. braziliensis* (kutanöz leyşmanyazisi) temel alınırken, leyşmaniyazisin şimdiki taksonomisi değişken dinamik yapıya sahiptir. Türler arası farklılıkların belirlenmesinde coğrafik dağılım ve klinik şeklinden daha çok moleküler teknikler temel alınmaktadır.

Fizyoloji ve Yapı

Bütün leyşmanyal parazitlerin yaşam döngüleri epidemiyolojileri, tuttukları dokular ve oluşturdukları klinik farklı olsa da oldukça benzerdir (Şekil 82-10). **Promastigot** formu (kamçılı uzun, silindir form) enfekte kum sineklerinin tükürüklerinde bulunur. İnsan enfeksiyonu enfekte kum sineğinin sokması sırasında deriden içeri promastigotları enjekte etmesiyle, sonra bunlar kamçılarını kaybederek **amastigot** formuna döner ve bunların retikuloendotelyal hücrelerin içinde bölünmesiyle başlar. Promastigot amastigot forma olan değişim organizmanın konakçının immün cevabından kaçınmasına neden olur. Organizmanın yüzey moleküllerindeki değişikliği makrofaj saldırısı ve makrofaj uyarı yolunu yönlendirerek immün cevaptan kaçınmasında önemli bir rol oynar. Amastigotların çoğalmasıyla konak hücreler yırtılır ve spesifik dokularda (örneğin, kutanöz dokular, karaciğer ve dalak gibi iç organlar) yıkıma neden olur. Amastigotlar (Şekil 82-11) kum sineği için enfeksiyoz form olduğu kadar leyşmanyazis için tanı koydurucudur. Sindirilen amastigotlar kum sineklerinin orta bağırsağında ikiye bölünerek çoğalan promastigot formalara dönerler. Bu gelişmeden sonra, beslenme sırasında yeni bir insan enfeksiyonu oluşturmak üzere bu form sineğin hortumuna doğru hareket eder. *Leishmania* organizmalarının yaşam döngüleri kutanöz, mukokutanöz ve iç



Tablo 82-2. İnsanda leyşmanyaz

Parazit	Hastalık	Coğrafik Dağılım
L. donovani	İç organ leyşmanyazı Mukokutanöz leyşmanyazı Kutanöz leyşmanyazı Dermal leyşmanoid	Afrika, Asya
L. infantum (L. chagasi)	İç organ leyşmanyazı	Afrika, Avrupa, Akdeniz bölgesi, Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Amerika
L. tropica	Kutanöz leyşmanyaz İç organ leyşmanyazı (nadir)	Afganistan, Hindistan, Türkiye, Rusya, Orta Doğu, Afrika
L. major	Kutanöz leyşmanyaz	Orta Doğu, Afganistan, Afrika, Rusya
L. aethiopica	Kutanöz leyşmanyaz Yaygın kutanöz leyşmanyaz Mukokutanöz leyşmanyaz	Etyopya, Kenya, Yemen, Rusya
L. mexicana	Kutanöz leyşmanyaz Yaygın kutanöz leyşmanyaz	Teksas, Belize, Guatemala, Meksika
L. braziliensis	Kutanöz leyşmanyaz Mukokutanöz leyşmanyaz	Orta ve Güney Amerika
L. peruviana	Kutanöz leyşmanyaz	Panama, Kolombiya, Kosta Rika
L. gamhami	Kutanöz leyşmanyaz	Venezuella
L. colombiensis	Kutanöz leyşmanyaz	Kolombiya, Panama
L. venezuelensis	Kutanöz leyşmanyaz	Venezuella
L. lainsoni, L. shawii	Kutanöz leyşmanyaz	Brezilya
L. amazonensis	Kutanöz leyşmanyaz Yaygın kutanöz leyşmanyaz	Brezilya, Venezuella
L. naifi	Kutanöz leyşmanyaz	Brezilya, Karaib Adaları
L. pifanoi	Kutanöz leyşmanyaz Yaygın kutanöz leyşmanyaz	Brezilya, Venezuella

Bilgi Bruckner DA, Labarca JA: Leishmania and Trypanosoma. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2007'den alınmıştır.

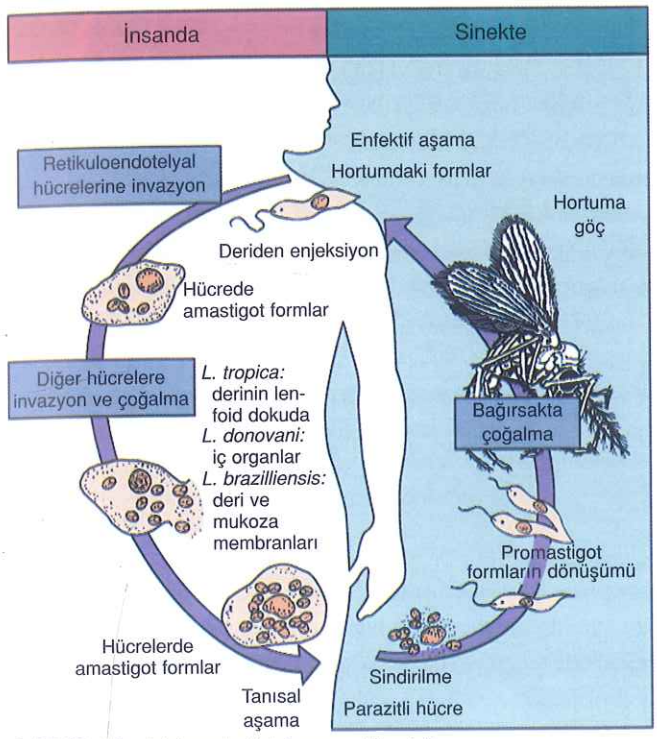
organ leyşmanyazı için iç organ leyşmanyazında vücudun retiküloendotelyal hücrelerini enfekte etmesi hariç benzerdir.

Epidemiyoloji

Leyşmanyaz *Phlebotomus* ve *Lutzomyia* türü erişkin dişi kum sinekleri ile bulaştırılan bir zoonozdur. Kemirgenler, keseli sıçanlar, karıncayiyenler, tembel hayvanlar, kediler ve köpekler doğal rezervuarlarıdır. Leyşmanyazın endemik olduğu dünyadaki bölgelerde enfeksiyon insan-vektör-insan döngüsü şeklinde geçiş olmaktadır. Enfeksiyon at pireleri veya köpek pireleri ile mekanik olarak, enfekte lezyonla direkt teması ile de geçebilmektedir.

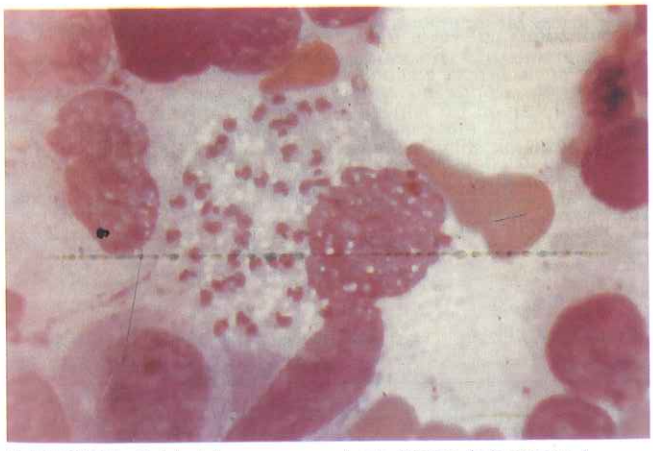
Kutanöz yaygın olarak Ortadoğu'da (Afganistan, Cezayir, İran, Irak, Suudi Arabistan ve Suriye) ve bölgesel Güney Amerika'da (Brezilya, Peru) görülürken, mukokutanöz leyşmanyaz ise büyük sıklıkla Bolivya, Brezilya ve Peru'da meydana gelir. Kutanöz leyşmanyaz Afganistan, Irak ve Kuveyt'de görev yapan ABD askeri personellerinin arasında saptanmaktadır.

İç organ leyşmanyazına (kala-azar, dumdum ateşi) %90'ı Bangladeş, Brezilya, Hindistan, Nepal ve Sudan'da olmak üzere her yıl ortalama yaklaşık 500.000 yeni olgu katılmaktadır. Bu enfeksiyon endemik, epidemik veya sporadik hastalık olarak bulunabilmekte ve bir antroponoz (insan-vektör-insan) olan kala-azarın (Hintçe "siyah ateş") görüldüğü Hindistan hariç zoonozdur.



Şekil 82–10. *Leishmania* türleri yaşam döngüsü.

Post-kala-azar deri leyşmanyazına sahip bireyler derilerindeki yüksek konsantrasyonda parazitlere sahip olduklarından enfeksiyon için çok önemli rezervuarlarıdır. Çok sayıda leşmanyal tür ile meydana gelen kutanöz ve mukokutanöz leşmanyazın aksine, iç organ leyşmanyazına sadece *L. donovani* ve *L. infantum* (*L. chagasi*) neden olur. *L. donovani* Afrika ve Asya'da yoğun görülürken *L. infantum* Akdeniz'e limanları olan ülkeler boyunca (Avrupa, Yakın Doğu ve Afrika) sık olmak üzere Çin, Güney Afrika ve Sovyet Birliği'nde bulunmaktadır. *L. tropica* genellikle kutanöz leyşmanyaza neden olmasına rağmen, nadiren visseretropik suşlarının Ortadoğu, Afrika ve Hindistan'da bulunduğu bildirilmektedir.



Şekil 82–11. Dalak dokunma preparatında Giemsa ile boyanmış *L. donovani*'nin amastigotları (Leishman-Donovan cisimcikleri). Bazı parazitlerde küresel çekirdeğin yanında küçük koyu boyanmış kinetoplastlar gözükmektedir. (*Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn, Appleton Lange, 1997'den alınmıştır.*)

Klinik Belirtiler

Bulaşan *Leishmania* türlerine bağlı olarak, enfeksiyon kutanöz, diffüz kutanöz, mukokutanöz veya iç organ hastalıkları şeklinde meydana gelebilmektedir. HIV pandemisinin yaygınlaşmasıyla, güneydoğu Asya ve Afrika'da *L. donovani* ve Güney Amerika'da *L. infantum* (*L. chagasi*) ile oluşan iç organ leyşmanyazı ile HIV arasındaki ilişkide artış meydana gelmiştir. Bu ko-enfekte hastalarda, leyşmanyaz atipik şekli ve yüksek mortalitesi ile fırsatçı bir enfeksiyondur.

Kutanöz leyşmanyazın ilk belirtisi sineğin soktuğu ilk yerde 2 hafta-2 ay arası bir zaman arasında oluşan kırmızı bir papüldür. Lezyon yoğun kaşıntı sonrası irrite olur ve buna bağlı olarak büyür ve ülsere olur. Giderek ülser sert, kabuklu ve önemli materyal olan az bir eksüdalı hale gelir. Bu aşamada, hastalıkta ikincil bakteriyel enfeksiyon gelişebilmektedir. Lezyon aylar sonra tedavi edilmeden de iyileşebilir, fakat genellikle biçimsiz şekilde skar dokusu bırakır. *L. tropica* gibi kutanöz leyşmanyoz ile ilişkisi olan türlerde de visserotropik form oluşabilmektedir. *L. aethiopica* antijenlerine karşı oluşan alerjiye bağlı olduğu düşünülen kutanöz leyşmanyazın yaygın nodüler tipi Etyopya'da bildirilmektedir.

Mukokutanöz leyşmaniyaz sıklıkla *L. braziliensis* kompleksi ile meydana gelir. *L. braziliensis*'in ilk kutanöz ülserlerinin oluşumu ve inkübasyon periyodu, kutanöz leyşmanyazın diğer formalarında oluşanla benzerdir. Klinik hastalıkta esas farklılık mukozal membranlar ve yakın dokusal yapılarda oluşan yayılım ve yıkılma ile oluşur. Temel lezyonun tedavi edilmediği durumlarda olguların %80 ve üzerinde mukokutanöz tip gelişebilir. Nazal ve oral mukozaya yayılım ya ilk lezyonla beraber aynı zamanda ya da ilk lezyon iyileştikten sonra birkaç yıl sonra oluşabilmektedir. Mukozal lezyonlar kendiliğinden iyileşmez, ikincil bakteriyel enfeksiyon sonucu ağır olgular ve yüzde şekil bozukluğu oluşur, bazen ölümle sonuçlanır.

Leyşmanyazın iç organlar formu fulminan, hızlı ölümcül, en çok kronik zayıflatan durum şeklinde veya kendi kendini sınırlayan asemptomatik enfeksiyon olarak karşımıza çıkabilir. İlk bulguları olan ateş, ishal ve anemi oluşana kadar geçen süreyi içeren inkübasyon periyodu, birkaç haftadan bir yıl arasında değişebilmektedir. Malaryaya benzeyen üşüme ve terleme semptomları enfeksiyonun erken döneminde sıktır. Retikülo endotelyal sistemin hücrelerinin tutulması ve organizmaların çoğalması ile karaciğer ve dalakta büyüme, kilo kaybı ve çok zayıflama meydana gelir. Böbrek hasarı glomerül hücrelerini tutulması sonucu da oluşabilir. Deride koyu pigmentasyon ve

granülomatöz alanların olduğu hastalık tablosuna **post-kala-azar dermal leyşmanyazı** adı verilmektedir. Bu durum, eritematöz ve nodüler lezyonlar yüksek sayıda parazit ile oluşurken, makular veya hipopigmente dermal lezyonlar ise çok az sayıda organizma ile oluşur.

Laboratuvar Tanı

Endemik alanlarda, iç organ, mukokutanöz veya kutanöz leyşmanyazın tanısı klinik bulgular ile yapılırken, kesin tanı klinik örneklerinde amastigotların ve kültürde promastigotların saptanmasıyla konur. Kutanöz ve mukokutanöz leyşmanyazın tanısı ülser dokusu kültürlerinde ve ülser biyopsi örnekleri veya kazıntı örneklerinden yapılan boyalı preparatlarda amastigotların gösterilmesi ile yapılır. İç organ leyşmanyazın tanısı için örnek olarak dalak biyopsisi, lenf nodu aspiratı, karaciğer biyopsisi, sternal aspirat, iliak kemik iliği ve venöz kandan yapılan buffy coat kullanılır. Bu örnekler mikroskobik olarak incelenir, kültüre edilir ve moleküler saptama yöntemleri ile araştırılır. Özellikle mukokutanöz leyşmanyazın saptanmasında kullanılan mikroskobi veya kültürden daha duyarlı olan, leyşmaniyal DNA veya RNA saptayan moleküler teknikler tanıda, prognozda ve tür ayrımında kullanılmaktadır. Serolojik testler olmasına rağmen özellikle mukokutanöz veya iç organ leyşmanyazın tanısı için yararlı değildir. Üriner antijenler iç organ leyşmanyazın tanısında kullanılmaktadır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Şu anda, leyşmaniyazın bütün formları için seçilen ilaç sodyum stiboglukonatı (Pentostam) içeren pentavalan antimon bileşikleridir. Geçmiş yıllara kadar sık kullanılan bu ajanlar ilaç direncinin gelişmesiyle tehlikeye girmiştir. Ayrıca, ilaç tedavisini, ilaçlara *Leishmania* türlerinin duyarlılıklarının farklı olması, farmakokinetik farklılıklar ve ilaç-konak immün cevap ilişkisinin farklılık karmaşık hale getirmektedir. Antimonların toksisiteleri de hatırı sayılabilir seviyededir ve sonuç olarak, leyşmaniyazın tedavisinde çeşitli alternatif yaklaşımlar geliştirilmektedir.

Kutanöz leyşmanyazın standart tedavisi lezyon içine veya parenteral olarak antimon bileşiklerinin enjeksiyonundan oluşur. Son zamanlarda, flukonazol ve miltefosinin etkili olduğu gösterilmiştir. Amfoterisin B, pentamidin ve paromomisinin çeşitli formulasyonları diğer ajanları oluşturur. Kutanöz leyşmanyazın kemoterapisine alternatif olarak kriyoterapi, yakma ve cerrahi olarak çıkarma uygulanır.

Alternatif olan amfoterisin B ile stiboglukonat mukokutanöz leyşmanyaz için seçilecek ilaçtır. Özellikle, kronik, latent ve mukozal membranlarda tutulma görülen *L. braziliensis*'in kliniksel olarak tedavi edilen hastaların tedaviden 11 yıl veya daha uzun süre sonra dahi PCR'ları pozitif bulunmaktadır. Tedavinin etkili olduğunu takip için yayma, kültür ve/veya PCR yapılmalıdır.

Dünyanın büyük kısmında %95 oranında iç organ leyşmanyazlı tedavi olmayan hastalar, pentavalan antimon bileşiklerine iyi cevap verirken Hindistan'ın Kuzey Bihar bölgesinde bu ajan yaygın olarak etkisiz olduğu bildirilmiştir. Tedaviye gerçek cevap sadece %54 iken, bunların %8'inde relaps görülmektedir. İlacın yaygın yanlış kullanımı bu önemli dirence neden olmaktadır. Son yıllarda iyi ki, iç organ leyşmanyaz da kullanılan dört yeni potansiyel terapi uygulamaya girmiştir: amfoterisin B'nin liposomal formulasyonu, oral miltefosin, paromomisinin parenteral formulasyonu ve oral sitamakin (bir 8-aminokinolon). Miltefosin kayda değer etki (> %95'in üstünde kür oranı) ve tolere edilebilirken, diğer ajanların klinik çalışmalara ihtiyaçları vardır. Ne yazık ki, Hindistan'da yapılan ilk çalışmalarda ilaca karşı gelişen direnç sonucu kullanılan miltefosin ile tedavi edilen hastalarda relaps oranının yüksek çıkması, korunma için bu ilacın geliştirilmesi gerekliliğini göstermiştir.

Leyşmaniyazın çeşitli formlarına karşı korunma, vektör insektlerin kontrolü yapılırken, insanların tedavi edilmesi ve rezervuar konakların kontrolünden oluşmaktadır. Tül ve insekt repellentlerle kum sineklerinden korunma da esastır. Endemik alanlarda orman ve inşaatta çalışanlarda korunma çok zordur ve bu yerlerde etkili bir korunma ancak aşı ile yapılabilir. Bir aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

Tripanozomlar

Diğer kan kamçılısı *Trypanosoma*'nın iki farklı formu bulunan hastalık oluşturmaktadır (Tablo 82-3). Bir tanesi **Afrika tripanozomiyazı** veya **uyku hastalığı** olarak adlandırılır ve *Trypanosoma brucei gambiense* ve *T. b. rhodesiense* neden olur. Diğer enfeksiyon ise **Amerikan tripanozomiyazı** veya **Chagas hastalığı** olarak adlandırılır ve *T. cruzi* neden olur. Tahtakuruları (öpen tahtakurusu denen triatomidler, reduviidler) bulaştırırlar (Klinik Olgu 82-4).

Tablo 82-3. İnsanda Hastalık Yapabilen *Trypanosoma* Türleri

Parazit	Vektör	Hastalık
Trypanosoma brucei gambiense ve *T. b. rhodesiense*	Tsetse sineği	Afrika tripanozomiyazı (uyku hastalığı)
Trypanosoma cruzi	Reduviidler	Amerikan tripanozomiyazı (Chagas hastalığı)

Klinik Olgu 82–4. Tripanozomiyaz

Herwaldt ve arkadaşları (J Infect Dis 181:395-399, 2000) çocuğunun yatağında triatom böceğini bulup, bu böceği bir televizyon programında yayınlanan memeliler için tehlikeli olan böceklere benzettiği için saklayıp getiren 18 yaşında erkek çocuğun annesini bildirmişlerdir. Bir entamolog böceği Chagas hastalığının vektörü olan *Triatoma sanguisuga* olarak tanımlamıştır. Böceğin kan emdiği ve *Trypanosoma cruzi* ile enfekte olduğu saptanmıştır. Çocukta 2-3 hafta içinde farinks ödemi beklenirken intermittent ateş gelişmiş ve ayağında tipi bilinmeyen birçok böcek ısırıkları bulunmuştur. Tam kan örneklerinde hemokültür ve buffy-coat incelemesinde negatif sonuç çıkarken, PCR ve DNA hibridizasyon yöntemi ile *T. cruzi* pozitif saptanması parazitemin seviyesinin çok düşük olduğunu düşündürmüştür. Benznidazol tedavisinden sonra alınan örnekler negatifti. Çocukta *T. cruzi*'ye karşı antikor gelişmemişti; 19 yakını ve komşuları da negatifti. Tuzak kurularak yakalanan rakunların üçte ikisinde *T. cruzi* için yapılan hemokültür pozitifti. Amerika Birleşik Devletleri'nin 55nci yerli olgusu olan *T. cruzi* enfeksiyonlu çocuk olgusunun annesinin dikkati ve duyarlı moleküler teknikler sayesinde atlanılmasından kaçınılmıştır. Enfekte triatom böcekleri ve memeli konakları Amerika Birleşik Devletleri'nin güneydoğusunda bulunmaktadır, *T. cruzi* ile insanların enfekte olması sürpriz değildir. Ayrıca, enfeksiyonun nonspesifik klinik yapısından dolayı diğer olgular gözden kaçabilmektedir.

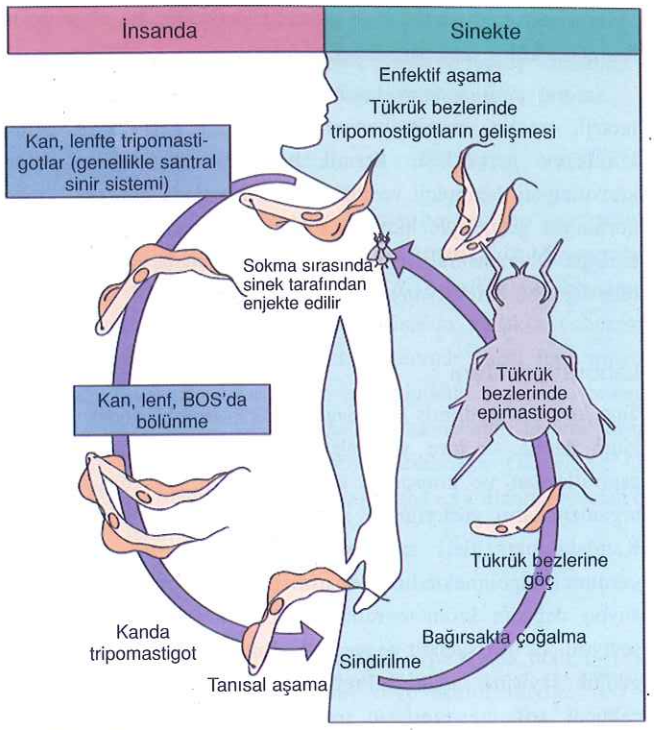
Trypanosoma brucei gambiense

Fizyoloji ve Yapı

Tripanozomiyazın Afrika formunun yaşam döngüsü Şekil 82-12'de gösterilmiştir. Organizmanın enfektif formu etkeni bulaştıran tsetse sineklerinin tükürüklerinde bulunan **tripomastigot**tur. Organizmanın bu formunda **serbest kamçı** ve vücudunun boylu boyunca uzanan **dalgalanan zar** bulunur (Şekil 82-13). Tripomastigotlar sineklerin sokmasıyla vücuda girer ve en son santral sinir sistemine ulaşmak için kan ve lenf yolunu kullanırlar. Kan, lenf ve serebrospinal sıvıdaki tripomastigotların çoğalması ikiye veya uzunlamasına bölünme ile gerçekleşir. Kandaki tripomastigotları tsetse sinekleri kan emerken alıp enfektif hale gelirken, bu formların çoğalması sineğin orta bağırsağında meydana gelir. Organizmalar sonra tükürük bezlerine göç ederler, **epimastigot** form (serbest bir kamçısı bulunurken kısmi bir dalganan zara sahip) enfektif tripomastigot şekle dönüşene kadar çoğalır. Tsetse sinekleri hastalıklı bir kişiden kan aldıktan 4-6 hafta sonra enfektif hale gelir.

Epidemiyoloji

T. b. gambiense vektör olan tsetse sineklerinin yerleşim alanıyla ilişkili olarak tropikal Batı ve Orta Afrika bölgesinde sınırlıdır. *T. b. gambiense*'nin bulaşımında rol alan tsetse sinekleri üremek için derenin göllendiği setleri ve buralara yakın insanların oturdukları evleri tercih ederler. Bu gibi bölgelerde çalışan insanlar enfeksiyon yönünden çok büyük riske sahiptir. Hayvanların çeşitli türlerin



Şekil 82–12. *T. brucei*'nin yaşam döngüsü.

deneysel olarak enfektif hale getirilebilmesine rağmen hayvansal bir rezervuar saptanamamıştır.

Klinik Belirtiler

Gambian uyku hastalığının inkübasyon periyodu birkaç gün ile hafta arasında değişmektedir. *T. b. gambiense* sıklıkla birkaç yıl sonra santral sinir sistemini tutması sonucu ölümle sonuçlanan kronik hastalığa neden olur. Hastalığın en erken belirtilerinden birisi sineğin soktuğu yerde oluşan **ülser**dir. Organizmanın üremeye devam etmesiyle, lenf nodları tutar ve ateş, miyalji, artralji ve lenf nodlarında büyüme gelişir. Servikal lenf nodlarındaki şişlik Gambian hastalık için karakteristik olup,

Şekil 82–13. Kan yaymasında *T. b. gambiense*'nin tripomastigot formu. (*Marler LM, et al: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.*)

Winterbottom belirtisi diye adlandırılmaktadır. Bu akut fazda hastalar sıklıkla hiperaktivite gösterirler.

Santral sinir sistemi tutulumuyla oluşan kronik hastalıkta letarji, tremor, meningoensefalit, mental gerilik ve genel kötüleşme gerçekleşir. Kronik hastalığın son aşamalarında konvulziyon, hemipleji ve inkontinans meydana gelirken, koma durumuna girmesiyle hastanın uyandırılması ve cevap vermesi zorlaşır. Ölüm santral sinir sistemi hasarı ve malarya ve pnömoni gibi diğer bir enfeksiyon sonucu gerçekleşir.

Laboratuvar Tanı

Tanı konsantre edilmiş antikoagulanlı kan örneklerinden yapılan kalın damla ve ince yaymalarında, lenf nodlarından yapılan aspiratlardan ve konsantre edilmiş spinal sıvı örneklerinde organizmaların gösterilmesi ile yapılabilir (bkz. Şekil 82-13). Kandaki parazitleri saptamak için çoklaştırma yöntemleri yardımcı olabilmektedir. Heparinize örneklerin santrifüjü ve anyon değişim kromotografisi tercih edilmektedir. Parazitemi seviyesi çok değişkendir ve paraziti görme şansımız organizmanın günlük sayısına bağlıdır. Preparatlar mutlaka sabitlenmeli ve çabucak tripomastigotların parçalanmasına imkân vermeden boyanmalıdır. Serolojik testler de tanı testleri olarak da kullanılabilmektedir. İmmünofluoresan, ELISA, presipitin ve aglütinasyon yöntemleri tercih edilmektedir. Birçok kit ticari olarak bulunmamaktadır. Referans laboratuvarlar enfeksiyon saptamak ve suş farklılıklarını (*T. b. gambiense* ve *T. b. rhodesiense*) göstermek için PCR'ı kullanmaktadır, fakat bu yöntemler rutin olarak sahada kullanmak için uygun değildir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Alternatif olan pentamidin ile hastalığın akut kan ve lenf aşamalarında seçilecek ilaç suramindir. Suramin ve pentamidin kan-beyin bariyerini geçemediği için santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda ise tercih edilen melarsoproldür. Hastalığın akut ve geç (santral sinir sistemi) aşamalarında etkili sitotoksik ilaç olan diflurometilornitin (DFMO)'dir. En etkili kontrol yöntemleri enfeksiyonun rezervuar insanlarının tedavi edilmesi ve sineklerle, kapan ve insektisidlerle mücadele iken ekonomik imkânların sınırlı olması etkili bir programın uygulamasını güçleştirmektedir.

Trypanosoma brucei rhodesiense

Fizyoloji ve Yapı

T. b. rhodesiense'nin yaşam döngüsü tripomastigot ve epimastigot formları ve tsetse sineği ile bulaşması ile *T. b. gambiense*'nin (bkz. Şekil 82-12) benzeridir.

Epidemiyoloji

Organizma derelerin göllendiği bentlerden çok fundalıklarda yerleşen tsetse sineklerinin bulunduğu, özellikle koyun yetiştiren ülkelerde olmak üzere öncelikle Doğu Afrika'da bulunmaktadır. *T. b. rhodesiense* *T. b. gambiense*'den farklı olarak rezervuar konaklar gibi evcil hayvanlar ve vahşi gösteri hayvanlar görev görür. Bu geçiş ve vektör yaşam döngüsünden dolayı organizmayı kontrol altına almak *T. b. gambiense*'den çok daha güçtür.

Klinik Belirtiler

T. h. rhodesiense'nin inkübasyon süresi *T. b. gambiense*'ninkinden daha kısadır. Akut hastalık (ateş, rigor ve miyalji) çok hızlı ilerler ve çabuk kötüleşip hızla ölümcül hale gelir. Enfekte insanlarda tedavi edilmezse 9-12 ay içinde genellikle ölüm gerçekleşir.

Bu çok virülan organizma kanda çok büyük sayılara ulaşır. Lenfadenopati genelde görülmez ve enfeksiyonun başlangıcında letarji, anoreksia ve mental bozuklukla seyreden santral sinir sistemi tutulumu görülür. *T. b. gambiense*'nin kronik şekli sık görülmez, çünkü hızlı santral sinir sistemi hastalığına ek olarak organizma çoğalarak böbrek hasarı ve miyokardit ile ölüme neden olur.

Laboratuvar Tanı

Kan ve spinal sıvı örneklerinin incelenmesi *T. b. gambiense* gibi yapılmalıdır. Serolojik testler uygulanabilir, bununla beraber, tripanosomların yüzey antijenleri değişken olduğu için tanıda kullanımı sınırlıdır.

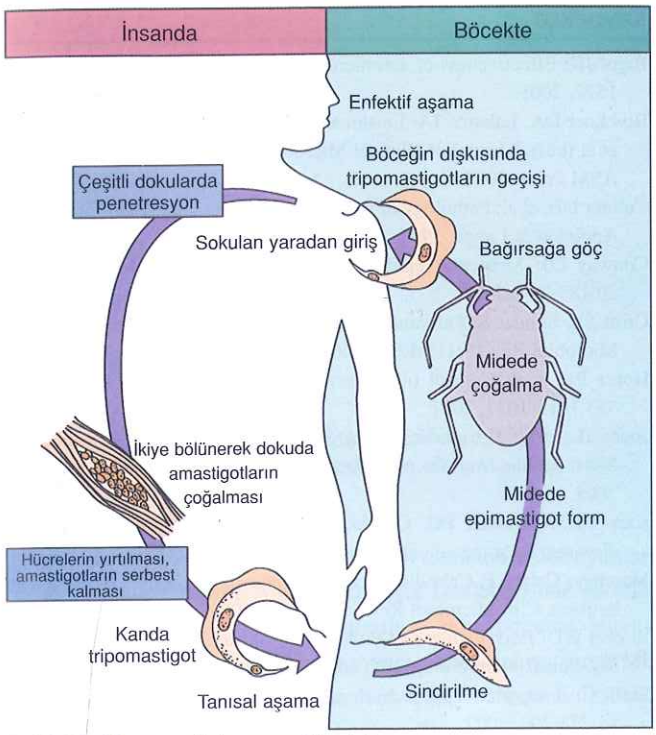
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Hızlı ilerleyici nörolojik şekilde olan *T. b. gambiense*'nin erken tedavisi ile aynı tedavi protokolü uygulanır. Benzer korunma ve kontrol yöntemlerine ihtiyaç duyar: tsetse sineklerinin kontrolü ve korumalı elbise, tüller ve insekt repellentlerin kullanımı. Ek olarak, erken enfeksiyonlarda evcil hayvanlarda geçişin kontrolü, enfeksiyonun saptanması ve tedavinin uygulanması da önemlidir. Vahşi gösteri hayvanlarında enfeksiyonun kontrolü zordur, fakat özellikle çalı çırpı, çayır ve üretme alanlarında yapılan eradikasyonu ile yapılan tsetse sineklerinin kontrolü de enfeksiyonu azaltmada yararlıdır.

Trypanosoma cruzi

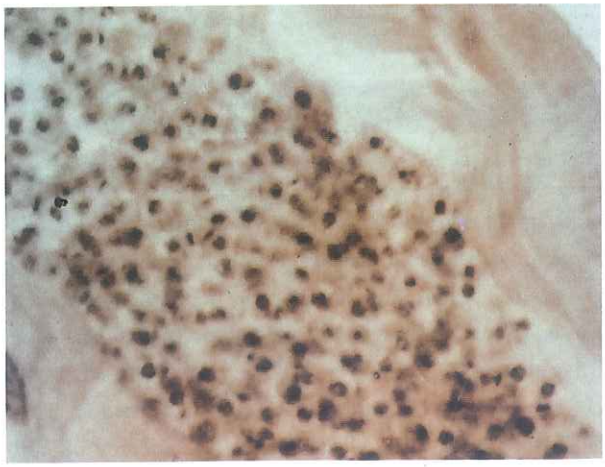
Fizyoloji ve Yapı

T. cruzi'nin yaşam döngüsü **amastigot** Şekil (Şekil 82-15) adı verilen formun eklenmesiyle *T. brucei*'den farklıdır (Şekil 82-14). Amastigot kamçısı ve dalgalanan zarı olmayan hücre içi formudur. Tripomastigottan daha kısa olup, oval şeklinde ve dokularda bulunurlar. **Reduviid böceklerin ("öpen böcek")** dışkılarında bulunan enfektif tripomastigotlar böcek beslenmek için soktuğunda yaradan girerler. Böceklerin **öpen böcek** diye adlandırılmasının nedeni sıklıkla insanların ağız bölgesini ve diğer yüz bölgelerini sokmasından kaynaklanır. Bunlar kandan ve doku sıvılarından beslenmesi için sokması ve yaranın içine dışkılarını yapmaları ile kötü tanınmaktadırlar. Böceklerin dışkılarında bulunan organizmalar yaradan girerler: penetrasyon hastanın o bölgesinin iritasyonuna bağlı olarak kazıması ve kaşıması sonucu olur.



Şekil 82–14. *T. cruzi*'nin yaşam döngüsü.

Diğer dokulara (örneğin kardiyak kas, karaciğer, beyin) hareket eden tripomastigotlar kamçısını ve dalgalanan zarı kaybeder, daha küçük, oval hücre içi form olan amastigota döner. Hücre içi amastigotlar ikiye bölünerek çoğalırlar ve konak hücreleri parçalarlar. Serbest kalanların bir kısmı yeni konak hücrelerine girer hücre içi amastigot olarak devam ederken, bir kısmı da kanla beslenen reduviid böcekler için enfektif olan tripomastigot formuna döner. Sindirilen tripomastigotlar böceğin midesinde epimastigot formuna dönerler ve boyuna ikiye bölünerek çoğalırlar. Organizmalar böceğin rektumuna doğru hareket ederler ve orada metasiklik tripomastigot halini alırlar, yeni bir insan enfeksiyonunu oluşturmak üzere böceğin sokup, beslenip ve dışkılaması sonucu dışkı ile konağı terk ederler.



Şekil 82–15. İskelet kasında *T. cruzi*'nin amastigot formu. (*Ash LR, Orihel TC: Atlas of Human Parasitology, 2nd ed. Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1984'ten alınmıştır.*)

Epidemiyoloji

T. cruzi reduviid böcekler ve rezervuar hayvanların yayılımlarına bağlı olarak Kuzey, Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülür. İnsan hastalıkları yaklaşık 16-18 milyon enfekte insanın bulunduğu Güney ve Orta Amerika'da sıklıkla çocuklarda arasında görülmektedir. Enfekte rezervuar vahşi hayvanlar ve enfekte böceklerin varlığı ile enfeksiyonun yayılması arasında direkt ilişki vardır. ABD'de nadir görülmesinin nedeni hayvan barınaklarında tüllenmenin tercih edilmesi, Güney ve Orta Amerika'da ise evlerde tüllenmenin daha az kullanılmasından çok görülmektedir.

Klinik Belirtiler

Chagas hastalığı asemptomatik, akut veya kronik olabilir. Erken bulgularından birisi **chagoma** diye isimlendirilen sert ve eritematöz böceğin soktuğu yerde oluşan lezyondur. Bunu sıklıkla göz ve yüz etrafında raş ve ödem takip eder (**Romana belirtisi**). Hastalık sıklıkla 5 yaşından küçük çocuklarda ciddi olarak görülür ve çoğunlukla santral sinir sistemi tutulumu ile seyreden akut olay gerçekleşir. Akut enfeksiyon ateş, üşüme, rahatsızlık, miyalji ve yorgunluk ile karakterizedir. Akut faz aşamasında kanda parazitler bulunabilir; bununla beraber, 1 yaşından büyük hastalarda seyrektir. Akut ataktan sonra birkaç hafta sonra ölüm gerçekleşebilir, hasta iyileşebilir veya kalp, karaciğer, dalak, beyin ve lenf nodlarına giderek organizmanın çoğalmasıyla kronik faza girebilir.

Kronik Chagas hastalığında hepatosplenomegali, miyokardit ve sinir hücrelerinin (örneğin Auerbach pleksus) zarar görmesi sonucu başta özefagus ve kolonda olmak üzere diğer organlarda büyüme karakteristiktir.

Megakardiya ve elektrokardiyografik değişiklikler kronik hastalıkta genellikle görülür. Santral sinir sistemi tutulumu kist formasyonunda beyinde granülomlar ve meningoensefalit oluşabilir. Kronik Chagas hastalığından ölüm organizmanın çoğaldığı dokularda meydana gelen zarar sonucu oluşur ve tam kalp bloğu ve beyin zararı ani ölüme neden olur.

Laboratuvar Tanı

T. cruzi akut fazda erken dönemde çoklaştırılmış antikoagulanlı kan örnekleri veya kalın damla, ince yayma preparatlarında gösterilebilir. İlerleyen enfeksiyonda organizmalar kanı terk ederler ve bulunması güçleşir. Lenf nodları, karaciğer, dalak veya kemik iliği biyopsilerinde amastigot formunda organizmaları görmek mümkündür. Kan kültürü veya laboratuvar hayvanlarına inokülasyon paraziteminin az olduğu durumlarda kullanışlı

olabilmektedir. Serolojik testler de kullanılabilmektedir. Endemik alanlarda, ksenodiagnozis yaygın olarak tercih edilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu gibi gen amplifikasyon teknikleri, kanda bulunan organizmaların saptanmasında kullanılmaktadır. Bu uygulama çok yaygın değildir, çünkü sahada kullanılacak şekilde uyarlanamamıştır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Chagas hastalığının tedavisi kullanılan ajanların yetersizliğinden sınırlıdır. Seçilecek olan ilaç nifurtimoksdur. Hastalığın akut fazına karşı bazı aktivitesinin olmasına rağmen, doku amastigotlarına karşı aktivitesi azdır ve birçok yan etkisi bulunmaktadır. Alternatif ajanlar allopurinol ve benznidazoldür. İnsekt ile bulaşması ve vahşi hayvan rezervuarları hakkında eğitim önemlidir. Tül ile böcek kontrolünde böceklerden koruyacak tüllerle inşa edilen evler esasdır. Böcek enfeste evlerde diklorodifeniltrikloroetan (DDT) kullanımı sıtma ve Chagas hastalıklarının bulaşmasında düşürdüğü gösterilmiştir. Endemik alanlarda kan donörlerini engellemek veya serolojik olarak kanda gösterilmesi transfüzyon tedavisi ile ilişkisi olduğu gösterilen enfeksiyondan korunmada yarar sağlar. Aşının geliştirilmesi mümkündür, çünkü *T. cruzi* Afrika tripanozomlarında görüldüğü gibi geniş antijenik varyasyon göstermemektedir.

Olgu Çalışması ve Sorular

44 yaşında kalp transplant hastası transplantasyondan 1 yıl sonra baş ağrısı, bulantı ve kusma gelişmiştir. Hastada deri lezyonu bulunmamaktadır. Baş BT'sinde halka tarzında lezyonlar bulunmaktadır. Lezyonlardan biyopsi yapılmıştır. Bütün kültürler (bakteriyel, fungal, viral) negatifti. Dokuların özel boyamasında çeşitli ebatlarda birçok kiste benzer yapılar bulunmaktadır.

1. Bu hastada enfeksiyon ajanların tanısında farklı ne kullanılmaktadır? Olası etyolojik ajan ne olabilir?
2. Tanıyı desteklemek için diğer testler nelerdir?
3. Bu ajanın oluşturduğu enfeksiyonun riskini saptamak için tıbbi hikayede ne aranmalıdır?
4. Tedavi seçeneklerimiz ve tedavinin başarılı olma olasılıkları nedir?

Kaynakça

Baird JK: Effectiveness of antimicrobial drugs. N Engl J Med 352: 1565-1577, 2005.

Bruckner DA, Labarca JA: Leishmania and *Trypanosoma*. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Conway DJ: Molecular epidemiology of malaria. Clin Microbiol Rev 20:188-204, 2007.

Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH: Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev 19:111-126, 2006.

Hotez PJ, et al: Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med 357:1018-1027, 2007.

Jones JL, et al: *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. Am J Trop Med Hyg 77:405-410, 2007.

Karp CL, Auwaerter PG: Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. Clin Infect Dis 45:1214-1220, 2007.

Marciano-Cabral F, Cabral G: *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. Clin Microbiol Rev 16:273-307, 2003.

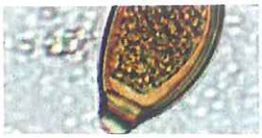
Rogers WO: *Plasmodium* and *Babesia*. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Shiff C: Integrated approach to malaria control. Clin Microbiol Rev 15:278-293, 2002.

Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U: History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. Clin Microbiol Rev 17:235-254, 2004.

Visvesvara GS: Pathogenic and opportunistic free-living amebae. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Zintl A, et al: *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. Clin Microbiol Rev 16:622-636, 2003.



83

Nematodlar

Çeviren: Engin Araz

Diğer ülkelerde kan ve dokularda oluşan nematod enfeksiyonları yıkıcı hastalık yaparken Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen en yaygın helmintler öncelikle intestinal nematodlardır. Büyük boyutları, silindirik ve segmentsiz yapısından dolayı **yuvarlak solucanlar** olarak da adlandırılan nematodların intestinal olanlarını tanımak oldukça kolaydır. Bu parazitlerin erişkin formları öncelikle intestinal kanalda yaşar ve nematod enfeksiyonlarının tanısı dışkıda karakteristik yumurtalarının saptanmasıyla konulur. Yumurtaların tanımlanması büyüklüklerine, yumurtanın şekline, kabuğunun kalınlığına ve polar tıkaç, şişlik, bükülme ve operkül gibi özel yapıların varlığının ve yokluğunun olmasına göre yapılır. Yumurtaların içinde larvanın bulunup bulunması ve yapısı da yararlıdır. Tıbbi önemi olan sık görülen nematodlar Tablo 83-1'de yer almıştır.

Kan, lenf, subkutanöz ve bağ dokularında yerleşen ince yuvarlak **filaryalar**dan daha uzundur. Bütün bu nematodlar sivrisinekler veya sokan sinekler aracılığıyla bulaşırlar. Çok sayıda oluşan larval nematodlara **mikrofilarya** adı verilmekte ve kan örneklerinde veya subkutanöz dokular ve deri de gösterilebilmektedir.

Enterobius vermicularis

Fizyoloji ve Yapı

Kıl kurdu diye bilinen *E. vermicularis* enfekte çocukların perianal bölgesi ve vajinada bulunan ailesel küçük beyaz parazittir. Enfeksiyon embriyonlu yumurtaların sindirilmesi sonucu başlar (Şekil 83-1). İnce bağırsakta larvalar yumurtalardan çıkarak, kalın bağırsağa hareket edip orada 2-6 hafta içinde erişkin hale gelirler. Erkek ile döllenen dişi karakteristik asimetrik yumurtalar meydana getirir. Bu yumurtalar dişinin göçü ile perianal bölgeye gelirler. Perianal bölge derisinde yaklaşık 20.000 yumurta birikir. Yumurtalar hızla olgun hale gelir ve saatler içinde enfeksiyoz olur.

Epidemiyoloji

Gündüz bakımevleri, okullar ve akıl hastaneleri gibi insanların kalabalık yaşadığı yerlerde insandan insana geçişin en yaygın sıcak bölgelerde olmak üzere bütün dünyada *E. vermicularis* bütün dünyada görülür. Bütün dünyada 500 milyon kıl kurdu enfeksiyonu olgusu bulunmaktadır ve Kuzey Amerika'da en yaygın olan helmintik enfeksiyondur.

Enfeksiyon yumurtaların sindirilmesi ve larvaların intestinal mukozada serbestleşerek gelişmeleriyle meydana gelir. Yumurtalar dişinin yumurtaları yayması sonucu oluşan harekete bağlı irritasyon ile perianal bölgede kaşıntıyla veya gündüz bakımevlerinde oyun objeleri ve giysilerle elden ağza geçerler. Enfekte insanların yaşadığı odalarda kapılar, pencere eşikleri ve yatak altlarında biriken tozlarda yumurtalar uzun bir süre canlılıklarını korumaktadır. Yumurta içeren tozların solunması ve yutulması sonucu enfeksiyon oluşabilir. Ek olarak, perianal bölgede yumurtaların açılarak ortaya çıkan larvalar rektum ve kalın bağırsağa hareket ederek **otoenfeksiyon ("retrofeksiyon")** oluşturabilmektedir. Elleri ile yiyecek dağıtan enfekte kişiler de enfeksiyon kaynağı olabilmektedir. *Enterobius*'un hayvansal rezervuarı bilinmemektedir. Klinisyenler *Dientamoeba fragilis* epidemiyolojisini iyi öğrenmelidirler, çünkü bu organizma ile *E. vermicularis*'in varlığı ile iyi bir bağlantı vardır, *D. fragilis* kıl kurdu yumurtalarını taşımaktadırlar.

Klinik Belirtiler

Birçok çocuk ve erişkinde bulgu hiç bulunmamaktadır ve sadece bunlar taşıyıcılık yapmaktadırlar. Hareket eden parazitlerin sekresyonlarına bağlı gelişen alerji sonucu hastalarda ciddi kaşıntı, uyku bozukluğu ve yorgunluk görülür. Kaşıntı irite bölgenin kazınmasına neden olur ve ikincil enfeksiyon meydan gelir. Vajinaya hareket eden kurtlar genitoüriner problemlere ve granülomlara neden olabilir.

Parazitler bağırsak duvarını tutarak enflamasyon ve yumurtaların etrafında granülomlar oluşturabilir. Erişkinler ara

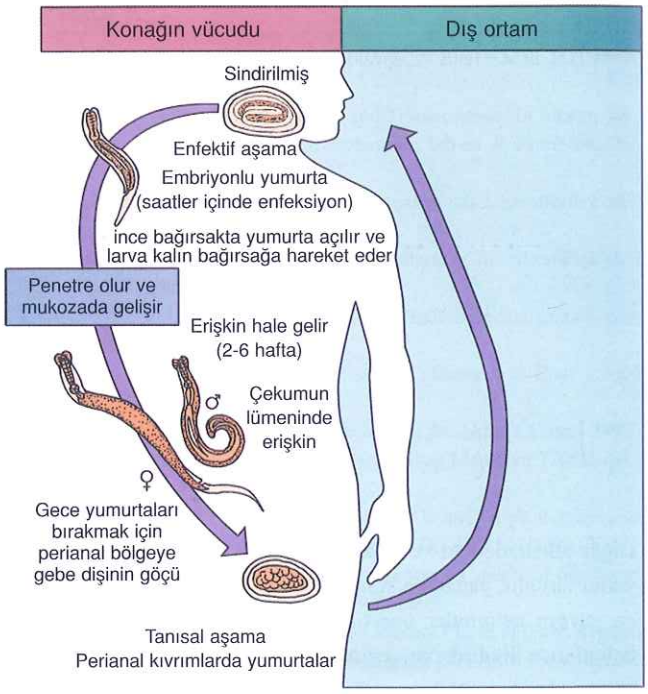
Tablo 83-1. Tıbbi Önemi Olan Nematodlar

Parazit	Yaygın Adı	Hastalık
Enterobius vermicularis	Kıl kurdu	Enterobiyaz
Ascaris lumbricoides	Yuvarlak solucan	Askariyaz
Toxocara canis	Köpek askarisi	Viseral larva migrans
Toxocara cati	Kedi askarisi	Viseral larva migrans
Baylisascaris procyonis	Rakun askarisi	Nöral larva migrans
Trichuris trichiura	Kamçı kurdu	Trişuriyaz
Ancylostoma duodenale	Eski Dünya kancalı kurdu	Kancalı kurt enfeksiyonu
Necator americanus	Yeni Dünya kancalı kurdu	Kancalı kurt enfeksiyonu
Ancylostoma braziliense	Köpek veya kedi kancalı kurdu	Kutanöz larva migrans
Strongyloides stercoralis	İpliksi kurt	Strongilodiyaz
Trichinella spiralis		Trişinoz
Wuchereria bancrofti	Bankroft filarya	Filaryaz
Brugia malayi	Malayan filarya	Filaryaz
Loa loa	Afrika göz kurdu	Loyaz
Mansonella türleri		Filaryaz
Onchocerca volvulus		Onkoserkiyaz
Dirofilaria immitis	Köpek kalp kurdu	Dirofilariyaz
Dracunculus medinensis	Gine kurdu	Drakunkuliyaz

sıra apandiksi tutabilmesine rağmen, kıl kurdu invazyonu ve apandisit arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır. Bağırsak duvarından penetrasyon sonucu peritoneal kavite, karaciğer ve akciğerlere sık olmasa da geçiş görülmüştür.

Laboratuvar Tanı

Enterobiyazın tanısı genellikle klinik bulgular ve anal mukozada karakteristik yumurtaların saptanmasıyla konur. Nadiren, erişkinler dışkı örneklerinde laboratuvar personelleri tarafından görülürken, tanı için seçilecek yöntem yüzeye yapışık yumurtaları mikroskopta incelemek için bir anal swab kullanılması tercih edilmektedir (Şekil 83-2). Örnekleme şeffaf bant veya ticari olan swab ile yapılabilmektedir. Çocukta saptamak için örnekler, gece boyunca erişkinlerin hareketi ile yapışan yumurtaların kaybolmasını engellemek için banyo veya defekasyondan önce toplanmalıdır. Ailenin diğer fertlerinden de örnekler toplanmalı ve



Şekil 83–1. *E. vermicularis*'in yaşam döngüsü.

çabucak mikroskobik olarak inceleyerek klinisyene bilgi verilmelidir. Günde bir kere olmak üzere arka arkaya 3 gün boyunca üç swab alımı yumurtaların tanısı için gerekli olabilmektedir. Yumurtalar nadiren dışkı örneklerinde görülür. Eozinofileye benzer enfeksiyonun sistemik bulguları nadirdir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seçilecek ilaçlar albendazol veya mebendazoldür. Pirantel pamoat ve piperazin etkilidir, fakat reenfeksiyon sıktır. Aile ortamında

Şekil 83–2. *E. vermicularis* yumurtası. Kalın duvarlı yumurtalar 50-60x20-30 µm, oval ve bir kenarı düzdür (bu özellik hastalığın epidemiyolojisi ile yumurtanın morfolojisiyle ilişki kurulmasını kolaylaştırmaktadır).

reenfeksiyon ve organizmaların yeniden vücuda girmesinden kaçınmak için, aynı anda bütün aile tedavi edilmelidir. Kür oranı yüksek olmasına rağmen, reenfeksiyon sıktır. Reenfeksiyondan korunmak için 2 hafta sonra yeniden tedavi uygulaması yararlı olabilmektedir.

Personel hijyeni, el tırnaklarının kesilmesi, yatak çarşaflarının yıkanması ve enfekte bireylerin tedavi edilmesi kontrol için yararı vardır. Enfekte bir ailenin evinde temizlik yaparken, yatak altları, pencere pervazları ve kapılardaki tozları enfekte yumurtalarının solumaktan kaçınmak için nemli paspasla temizlenmelidir.

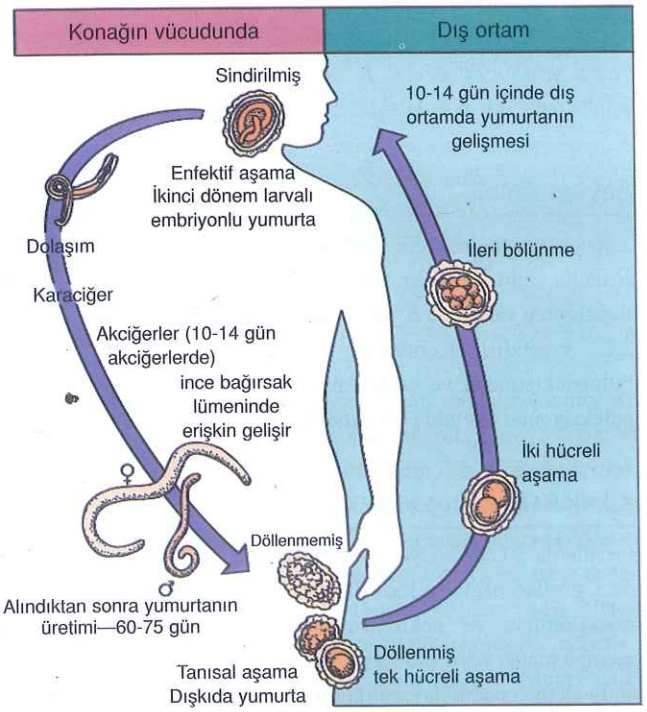
Ascaris lumbricoides

Fizyoloji ve Yapı

A. lumbricoides, E. vermicularis'den farklı olarak daha kompleks yaşam döngüsüne (Şekil 83-3) sahip büyük (boyu 20-35 cm) pembe nematodlardır, fakat öbür yandan da tipik intestinal yuvarlak parazittir.

Enfekte yumurtaların sindirilmesiyle larvalar açığa çıkarak, duodenal duvarı delerek kan dolaşımına katılırlar, bu yolla karaciğer ve kalbe taşınırlar ve oradan da pulmoner dolaşıma katılırlar. Larvalar büyümek ve gömlek değiştirmek için akciğerin alveollerinde serbest kalırlar. Yaklaşık 3 haftada, solunum sisteminden larva öksürük ile atılıp, yutulma ile ince bağırsaklara dönerler.

İnce bağırsakta (öncelikle jejenum) erkek ve dişi parazitler olgunlaşmasıyla, erkek tarafından dişinin döllenmesiyle bir yıl boyunca günde 200.000 adet olacak şekilde yumurta üretimi başlar. Dişiler erkeklerin yokluğunda da fertilize olmayan yumurtalar üretirler. Yumurtalar enfeksiyonun başlangıcından 60-75 gün sonra dışkıda görülür. Fertilize yumurtalar toprakta yaklaşık 2 hafta içinde enfeksiyoz hale gelir.



Şekil 83–3. *A. lumbricoides*'in yaşam döngüsü.

Epidemiyoloji

A. lumbricoides için insan dışkısı bir üretici gibi görev yaptığından altyapının iyi olmadığı alanlarda sık görülür. Yiyecek ve su *Ascaris* yumurtaları ile kontamine olduğundan, bu parazit diğerlerinden daha fazla dünya nüfusunu etkilemektedir. *A. lumbricoides*'in bilinen rezervuar hayvansal konağı olmamasına rağmen, insanları da enfekte edebilen *A. suum* domuzlardan tanımlanan bir türüdür. Bu türler domuz yetiştiricilerinde ve tarlarında domuz gübresini kullananlarda görülmektedir. *Ascaris* yumurtası oldukça dayanıklı olup uç derecelerde yaşamını sürdürür ve dışkı ve kanalizasyonda aylarca varlığını sürdürür. Askariyaz yaklaşık 1 milyon insanı enfekte etmesiyle dünyada çok yaygın görülen helmintik enfeksiyondur.

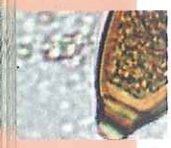
Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 83-1)

Sadece birkaç yumurtanın sindirilmesiyle meydana gelen enfeksiyonda semptom bulunmayabilir; bununla beraber, tek bir erişkin *Ascaris* kurdu tehlikeli olabilmektedir, çünkü safra yolları ve karaciğere gidebilmekte ve orada dokulara zarar verebilmektedir. Bundan başka, erişkin sağlam ve hareketli vücut yapısına sahip olduğu için, nadiren bağırsağı delerek ikincil bakteriyel enfeksiyonla peritonite neden olabilir. Erişkin formlar intestinal mukozayı tutmaz, bağırsak lümenin içinde uyumlu hareketleri ile sabit kalırlar.

Bir çok larvaya bağlı enfeksiyon sonrasında, larvaların akciğer göçü sırasında astmatik ataklarla süren pnömoni oluşabilmektedir. Pulmoner tutulum, eski enfeksiyon sırasında oluşmuş hipersensitivitenin derecesine bağlı olarak gelişir ve olayın şiddeti eşlik eden eozinofili ve oksijen desaturasyonuna bağlıdır. Bağırsakta erişkinlerin düğüm haline gelmesi de tıkanmaya, perforasyona ve apandiksin tıkanması ile sonuçlanabilmektedir. Daha önce belirtildiği gibi, safra yolları, safra kesesi ve karaciğere olan göçler dokularda ciddi zararlara yol açabilmektedir. Bu göç ateşe, askariyazın tedavisinde kullanılan ilaçlara ve bazı anestezik ilaçlara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Birçok larva içeren hastalar abdominal hassasiyet, ateş, şişkinlik ve kusma da oluşabilmektedir.

Laboratuvar Tanı

Çoklaştırılmış dışkı sedimentlerinin incelemesi, etrafı pürtüklü, safra ile boyanmış ile döllenmiş ve döllenmemiş yumurtaları ortaya çıkarmaktadır. Yumurtalar oval olup, 55-75 mm uzunluğunda ve 50 mm genişliğindedir. Yumurtanın kalın dış duvarı kısmi olarak olmayabilir (**dekortike yumurta**). Nadiren,



Klinik Olgu 83–1. Hepatik askariyaz

Hurtado ve arkadaşları (N Engl J Med 354: 1295-1303, 2006) 36 yaşında karnının üst sağ kadranında ağrı olan kadın bir hastayı bildirmişlerdir. Bir yıldır karnının sağ üst kadranında ağrı, anormal karaciğer fonksiyon testlerine ve pozitif hepatit C serolojisi sahiptir. Abdominal ultrason taramasında safra yollarında genişleme ve endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografide (ERCP) safra kesesinde, sol hepatik kanalda ve sol intrahepatik kanalda birçok taş görülmüştür. Taşların çoğunluğu alınmıştır. Safra kesesi ve yollarından alınan aspirat örnekleri yumurta ve parazit yönünden negatiftir. Hasta kliniğe başvurmadan bir ay önce, hastada karında sağ üst kadranda ağrı ve sarılık gelişmiştir. Yeniden tekrarlanan ERCP'de yaygın olarak ve sol ana hepatik kanalda birçok taş görülmüş, bunlar mümkün olduğu kadar çıkarılmıştır.

Bir ay sonra, hastaya ağır epigastrik ağrı ve ateş gelişmiştir. Hasta Vietnam doğumlu olup, 20 yıl önce Amerika Birleşik Devletleri'ne göçmen olarak gelmiştir. Son zamanlarda seyahat hikayesi bulunmamaktadır. Kontrastlı olarak çekilen abdominal BT'de sol hepatik lobda anormal perfüzyon ve birçok dolma defektleri ile birlikte sol safra kökünde genişleme görülmektedir. ERCP sol ana hepatik kanalda tıkanma, çok küçük taşlar ve pürülan safra saptanmıştır. Magnetik görüntüleme yönteminde (MR) sol lobda diffüz büyüme ve sol portal vende inflamasyon bulunmaktadır. Kan kültürlerinde *Klebsiella pneumoniae* üremiş ve dışkı örneklerinin incelenmesinde birkaç *Strongyloides stercoralis* rabditiform larvaları görülmüştür. Bilier stend yerleştirilip, hastaya levofloksasin tedavisi başlanmıştır. İki hafta sonra, rekürren piyojenik kolanjiti tedavi etmek amacıyla kısmi hepatektomi için hastaneye yatırılmıştır. Sol hepatik lobun makroskobik incelenmesinde safra ile boyanan taşlar içeren ektasik safra yolları görülmüştür. Taşların mikroskobik incelenmesinde parazit yumurtaları ve dejenere olmuş nematodun bir kısmı saptanmıştır. *Klebsiella* türleri mikrobiyoloji laboratuvarında tanımlanmıştır. Bu bulgular *Ascaris lumbricoides* ve *Klebsiella* türlerinin enfeksiyonuna bağlı tekrarlayan piyojenik kolanjiyohepatiti göstermiştir. Bakteriyel enfeksiyon için uygulanan antibiyotiğe ek olarak, hastaya *Strongyloides* enfeksiyonu için ivermektin ve *Ascaris* organizması içinde albendazol tedavisi verilmiştir.

Pankreabilier ağacın içine uygunsuz göçle gelen *A. lumbricoides*'in yumurtalarını buraya bırakması ve arkasından burada ölmesi ve hem erişkin hem de yumurtaların dejenere olarak kalsifiye olması, bunun üzerine ikincil bakteriyel enfeksiyon eklenmesiyle klinik tablo oluşmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde sık olmasa da hepatik askariyaz Hindistan'da ve Güneydoğu Asya'da safra ve pankreatik hastalıklarına sahip olguların %35'inden daha fazlasına görülmektedir.

Erişkinler dışkı ile atılır, bu olay erişkinlerin büyüklüğünden (20-35 cm boyunda) dolayı hastalar için oldukça dramatik olabilmektedir. Radyologlar bağırsaktaki erişkinleri görebilmektedirler ve kolanjiogramlarda sıkılıkla karaciğerin safra yollarında gösterilmektedir. Hastalığın pulmoner aşamasında balgamda larvalar ve eozinofillerin bulunması ile tanı konulabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Enfeksiyonun semptomatik tedavisi oldukça etkilidir. Seçilecek ilaçlar albendazol veya mebendazoldür; alternatif olarak pirantel pamoat ve piperazindir. Dışkıda karışık parazitik enfeksiyonu (*A. lumbricoides*, diğer helmintler, *Giardia lamblia* ve *Entamoeba histolytica*) olan hastalar ilk önce erişkinin hareketinden korunmak ve olası intestinal perforasyonu engellemek için askariyaz tedavi edilmelidir. Eğitim, sanitizasyon ve insan dışkısının bir fertilizer olmamasını engellemek önemlidir. Yüksek endemik alanlarda kitlesel tedavi programları uygulanmalı, fakat bu büyük ekonomik güç istemektedir. Bundan başka, yumurtalar 3 yıl veya daha fazla süre kontamine toprakta kalabilmektedir. Kesinlikle, yiyecekleri elleyen insanlar arasında kişisel hijyen enfeksiyonun kontrolü için önemlidir.

Toxocara ve *Baylisascaris*

Fizyoloji ve Yapı

Toxocara canis, *Toxocara cati* ve *Baylisascaris procyonis* askarid olup köpekler, kediler ve rakunların intestinal sistemlerinde bulunan doğal parazitleridir. Bu organizmalar **viseral larva migrans (VLM)**, **nöral larva migrans (NLM)** ve **okuler larva migrans (OLM)** diye adlandırılan kazaren oluşan insan enfeksiyonunu yaparlar. İnsanlar yumurtaları sindirdiklerinde yumurtalarından çıkan larvalar doğal konaklarında gerçekleşen döngüleri burada gerçekleşemez. İnsanların bağırsaklarını penetre ederler ve kan dolaşımına katılırlar ve bu yolla larvalar çeşitli insan dokularına göç ederler. *B. procyonis* ölümcül NLM'ye en çok neden olurken, *Toxocara* türleri daha sıkılıkla VLM ve OLM'ye neden olur. *Toxocara* türleri larval formda göç ettikten sonra gelişme olmazken, *B. procyonis* larvaları insan konağının içinde daha büyük hale gelecek şekilde büyümeye devam eder.

Epidemiyoloji

Enfekte köpek ve kediler her nerede olursa, oralarda yumurtalar insanlar için tehdittir. Benzer olarak, rakunlar ve onların dışkılarının varlığı da *B. procyonis* enfeksiyonu yönünden insanlar için risklidir. Kontamine toprakla daha çok temasta bulunduklarından ve çeşitli objeleri ağızlarına aldıklarından bu enfeksiyonlar özellikle çocuklarda görülmektedir.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 83-2)

İnsanlarda VLM, NLM ve OLM'nin kliniği larvaların dokulara olan göçüne bağlıdır. Larvalar dokularda kanamalar, eozinofilik granülomlara ve nekrozise neden olabilmektedir. Hastalar asemptomatik veya sadece eozinofiliye sahip olabilirken, larval antijenlere konağın duyarlılığının derecesi kadar göç eden larvalar tarafından oluşturulan lezyonların lokalizasyonu ve sayısı direkt

Klinik Olgu 83–2. Baylisaskariyaz

Gavin ve arkadaşları (Pediatr Infect Dis J 21:971-975, 2002) önceleri normal olan 2,5 yaşında erkek hastanın ateş ve ensefalopati gelişmesi nedeniyle hastaneye yatırılan olguyu bildirmişlerdir. Hastanın geçmiş hikayesinde toprak yeme alışkanlığı olduğu ve demir eksikliği anemisi nedeniyle demir sülfat kullanımı vardır. Hastaneye gelmesinden 8 gün öncesine kadar genel durumu iyi olan hastanın ilk önce 38,5 C ateş ve orta derecede öksürük başlıyor. Gelişinden 3 gün önce letarji ve somnolens gelişiyor. Hastada irrite, konfüzyonlu ve ataksik hal gelişiyor. Aile Chicago'nun varoşlarında yaşamaktadır ve evde hayvan besleme ve hasta biri ile temas bulunmamaktadır. Seyahat hikayesi yoktur. Hastaneye geldiğinde, ateşli ve letarjikti fakat uyarıldığında irritabl ve ajitedir. Genel hipertonisite, hiperrefleks ve bilateral ektensör plantar cevap ile ense sertliği mevcuttur. Beyaz kan hücreleri sayısı yüksek ve eozinofili bulunmaktadır. Beyin omurilik sıvısı incelenmesinde protein ve %32 eozinofili ile beyaz hücre sayısı yüksektir. Gram, acid fast ve çini mürekkebi boyamaları bakteriyel ve kriptokokal yönden hepsi negatiftir. Geniş spekturumlu antibakteriyel ve antiviral terapi acil olarak başlanmış; bununla beraber, hasta opistotonus, deserebre pozisyonu, hipertonisite ve titreme ile birlikte komaya giriyor. Kranial MR'da her iki serebral hemisferde sinyal artışı olan alanlar görünmektedir. Bakteriyel, fungal, mikobakteriyel ve viral kültürler negatifti. Viral seroloji *Toxocara*, sistiserkoz, koksidomikoz, blastomikoz ve histoplazmoz da olduğu gibi negatifti. Detaylı epidemiyolojik hikayesinde hastaneye yatmadan 18 gün önce varoş bölge yakınlarında piknik yapmışlar. Çok sayıda rakun komşu bölgede yaşamaktadır ve hastada bu bölgede oynamış ve onların yararlandıkları kirli ağaçlardan meyve yemiştir. Üçüncü dönem *Baylisascaris procyonis*'e karşı BOS ve serumda antikorlarının indirekt fluoresan antikor testi (İFAT) ile 2 haftalık periyod içinde 1/4'ten 1/1024'e doğru titre artışları gösterilmiştir. Hastaya 4 hafta boyunca albendazol ve kortikosteroid tedavisi uygulanmış, fakat belirgin genel spastisite ve kortikal körlük ağır olarak oluşmuştur. Toprak ve çocuk oyun alanından alınan örneklerin incelenmesinde binlerce enfektif *B. procyonis* yumurtası görülmüştür. Bu olgu nöral larva migransın yıkıcı etkisini ortaya koymaktadır. Kuzey Amerika'nın birçok bölgesinde endemik *B. procyonis* enfeksiyonunun (örneğin %60-80) yüksek oranda bulunduğu büyük rakun populasyonları insanların yakınlarında yaşamaktadır. Bu da insan enfeksiyonun riskinin ne kadar olası olduğunu göstermektedir.

olarak hastalığın ciddiyeti ile de ilişkili olabilmektedir. Bu organlardan en sık olanları akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, iskelet kasları, gözler ve santral sinir sistemidir. NLM *B. procyonis* enfeksiyonunun sık görülen sekelidir ve bu türlerin somatik larval göçüne bağlıdır. Santral sinir sisteminde bulunduğu sırada göçe ve büyümeye devam etmesi çok fazla mekanik doku hasarına neden olur. Semptomlar ve bulgular larvanın göçüne bağlı olarak öksürük, hırıltılı nefes alma, ateş, döküntü, anoreksia, nöbetler, yorgunluk ve abdominal rahatsızlıktan oluşur. Muayenede, hastalarda hepatosplenomegali ve nodüler kaşıntılı deri lezyonları görülebilir. Solunum yetmezliği, kardiyak aritma veya beyin hasarı sonucu ölüm meydana gelebilir. Oküler hastalık da göze doğru olan larva hareketi ile meydana gelir ve malign retinoblastoma ile karışabilmektedir. Hızlı tanı için gereksiz açıklamalardan kaçınılmalıdır.

Laboratuvar Tanı

VLM, NLM ve OLM'nin tanısında klinik bulgular, eozinofilinin varlığı, köpekler, kediler ve rakunlarla temasın olması ve serolojik konfirmasyon temeldir. ELISA yararlıdır ve hastalığın en iyi serolojik işaretleri tercih edenler seçilmelidir. Enfekte insanların dışkıların incelenmesi yararsızdır, çünkü yumurta üreten erişkin form insanlarda bulunmaz. Bununla beraber, enfekte evcil hayvanların dışkı örneklerinin incelenmesi tanı için sık kullanılır. Larva için dokuların muayenesi kesin tanısı için tercih edilir, fakat örnekler uygunsuz olursa negatif sonuç çıkabilmektedir.

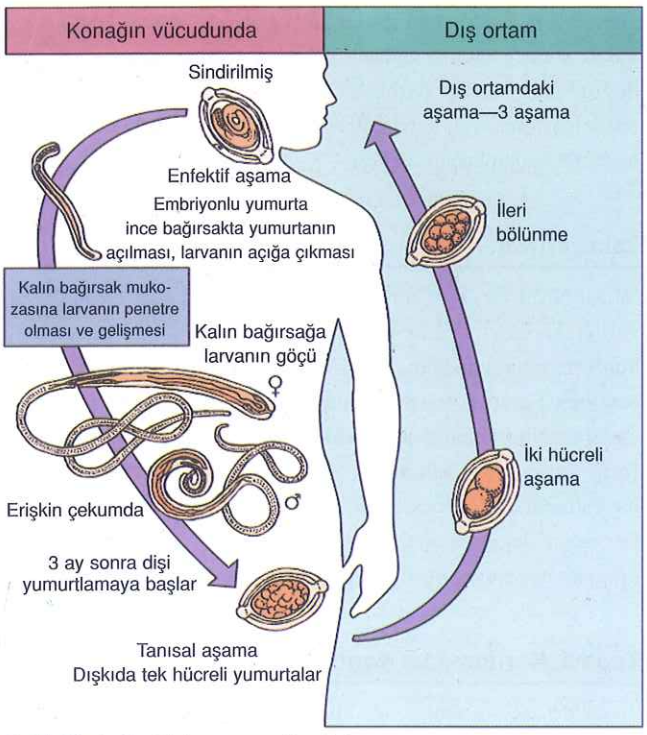
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavide öncelik semptomatiktir, antiparazitik ajanlar çok yararlı değildir. Albendazol, mebendazol, dietilkarbamazin veya tiyabendazolden oluşan antihelmintik tedavi sıklıkla kullanılır. Kortikosteroidler organizmaya bağlı olarak enfeksiyonun ana komponenti olan inflamatuvar cevap sonrası oluşan ciddi pulmoner, miyokardiyal veya santral sinir sistemi tutulumunda yaşam kurtarmak için kullanılabilir. Günümüzde, *B. procyonis* NLM'in olgularının antihelmintik tedavisine rağmen, nörolojik olarak tam iyileşme görülmez. Bu zoonozlarda, evcil hayvan sahipleri hayvanlarından parazitleri eradike ederlerse, arazilerden ve okul oyun alanlarından hayvanların dışkı materyallerini temizlerlerse büyük bir oranda azalma meydana gelebilir. Çocuk oyun alanları ve kum havuzları dikkatlice kontrol edilmelidir. Rakunların yiyecek için evlere ve bahçelere gelmesi engellenmeli ve evcil hayvanlarda olduğu gibi yukarıdaki bölgelerden rakunların uzak durması sağlanmalıdır.

Trichuris trichiura

Fizyoloji ve Yapı

Sap ve kamçıya benzer yapısından dolayı kırbaçkurdu olarak genellikle anılan *T. trichiura*'nın basit yaşam döngüsü vardır (Şekil 83-4). Sindirilen yumurtalardan ince bağırsakta larval form çıkar ve çekuma hareket edip, mukozaya penetre olup, olgun erişkin haline gelir. Enfeksiyonun başlangıcından 3 ay sonra, döllenmiş dişiler yumurta çıkarmaya başlarlar ve her gün 3.000-10.000 adet yumurta üretirler. Dişi erişkinler 8 yıldan daha fazla yaşarlar. *T. trichiura* yumurtaları koyu safra ile boyanması, varil şeklinde olması ve yumurta kabuğunun uçlarında tıkaçları ile ayırımı kolaydır (Şekil 83-5).



Şekil 83–4. *T. trichiura* yaşam döngüsü.

Epidemiyoloji

A. lumbricoides'e benzer şekilde, *T. trichiura* bütün dünyada yaygın olarak bulunur ve sıklığı alt yapı eksikliği olan yerler ve insan dışkısının gübre olarak kullanılmasına bağlıdır. Tanımlanmış rezervuar hayvanı yoktur.

Klinik Belirtiler

Trikuriyazın klinik bulguları genellikle erişkinlerin oluşturdukları zarara bağlıdır. Enfeksiyonlarının çoğunluğunda *Trichuris* organizmaların sayısı çok azdır ve genellikle asemptomatiktir,

Şekil 83–5. *T. trichiura* yumurtası. Yumurtalar fıçı şeklinde, kalın duvarlı, 50x24 µm boyutlarında ve iki ucunda belirgin tıkaç bulunur. İç bölgesinde, segmente olmayan ovum bulunmaktadır.

erişkinler başlarını intestinal mukozanın derinliklerine kadar soktuklarından ikincil bakteriyal enfeksiyon gelişebilmektedir. Bir çok larva ile gerçekleşen enfeksiyonlarda abdominal ağrı, şişkinlik, kanlı ishal, halsizlik ve kilo kaybı meydana gelmektedir. Erişkinlerin lümeni tıkaması sonucu apandisit ve dışkılama sırasında oluşan gerginlik ve irritasyona bağlı olarak çocuklarda rektum prolapsusu görülebilir.

Laboratuvar Tanı

Dışkı incelenmesinde safra ile boyanmış iki ucunda tıkaç bulunan yumurtaların görülmesi karakteristiktir. Dışkı örneklerinde yumurtaların az olmasından dolayı hafif enfeksiyonlarda saptamak güç olabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

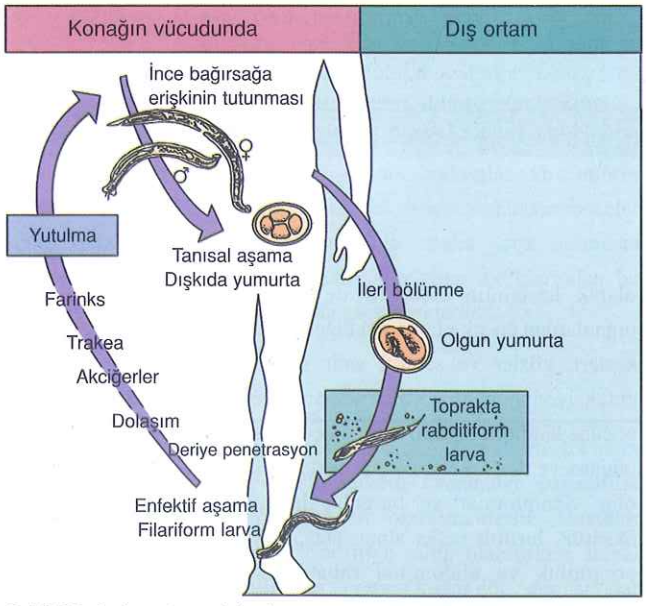
Seçilecek ilaçlar albendazol ve mebendazoldür. *A. lumbricoides* gibi *T. trichiura*'da da korunma eğitim, iyi kişisel hijyen, iyi alt yapı ve insan dışkılarının gübre olarak kullanılmasından kaçınılması ile sağlanır.

Kancalı Kurtlar

Ancylostoma duodenale ve *Necator americanus*

Fizyoloji ve Yapı

İki insan kancalı kurdu *A. duodenale* **(Eski Dünya kancalı kurdu)** ve *N. americanus* **(Yeni Dünya kancalı kurdu)**'dur. Coğrafik dağılımları, ağız parçalarının yapısı ve büyüklüklerinde olan farklılıklar hariç bu iki tür kancalı kurt enfeksiyonu yapan ajanlar olarak ortak anılmaktadır. Kancalı kurtların yaşam döngüsünün insan aşaması filariform larvaların deriyi delip



Şekil 83–6. İnsan kancalı kurtlarının yaşam döngüsü.

girmesi ile başlar (Şekil 83-6). Larva dolaşıma geçtikten sonra, akciğere gitmekte ve *A. lumbricoides*'de olduğu gibi öksürük, yutulma ile ince bağırsakta erişkin hale gelir. Erişkin *N. americanus* adını aldığı kancaya benzer baş yapısına sahiptir. Erişkin kurtlar dışkı ile atılan her gün 10.000-20.000 adet yumurta üretirler. Yumurta üretimi ilk vücuda girişten 4-8 hafta sonra başlar ve 5 yıl veya daha fazla zaman sürer. Toprakla temasla **rabditiform** (enfektif olmayan) larvalar yumurtadan çıkarlar ve 2 hafta içinde **filariform** larvalar gelişir. Filariform larvalar deriyi delerek girerler (örneğin çıplak ayak) ve insan enfeksiyonun yeni bir yaşam döngüsünü başlatır.

Her iki türünde ağız yapıları intestinal dokulara zarar vererek kan emecek şekildedir. *A. duodenale* kitinöz dişlere sahipken *N. americanus* ise kesmek için kitinöz plaklara sahiptir.

Epidemiyoloji

Kancalı kurt enfeksiyonunun geçişi için güneş görmeyen, nemli olan veya en ideali sıcak ve humuslu (tropikal) toprakların, yumurta ile kontamine dışkı ile karışması gerekmektedir. Kancalı kurt enfeksiyonları kontamine toprakla teması ile insanlarda hastalık oluşturduğundan dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir, özellikle sıcak subtropikal ve tropikal bölgelerde ve Amerika Birleşik Devletleri'nin güneydoğusunda bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 700.000 olmak üzere dünyada 900 milyondan fazla insan kancalı kurt ile enfektedir.

Klinik Belirtiler

Larvalar deriden delerek girmesiyle bir alerjik reaksiyona ve giriş yerlerinde döküntülere neden olabilir ve akciğerde larvaların hareketine bağlı pnömoni ve eozinofili meydana gelebilir. Erişkinler bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlara neden olur. Erişkinler beslenirken kan kaybına neden olduğu için mikrositik hipokromik anemi gelişebilir. Günlük kan kaybı erişkin *A. duodenale* için 0,15-0,25 ml ve her bir *N. americanus* erişkini için 0,03 ml'dir. Kronik enfeksiyonlar gibi ciddi olgularda, aşırı zayıflık, zihinsel ve fiziki gelişme geriliği kan kaybı ve beslenme yetersizliğine bağlı olarak oluşan anemiye bağlıdır. Erişkinler intestinal mukoza boyunca hareketleri sonucu intestinal sistemde bakterilere bağlı olarak ikincil enfeksiyonlar da gelişebilmektedir.

Laboratuvar Tanı

Dışkı örneklerini incelenmesinde safra ile boyanmayan karakteristik yumurtaları Şekil 83-7'de görülmektedir. Örnekler bir gün veya daha fazla uygun ısıda bekletilmemesi haricinde, larvalar dışkı örneklerinde bulunmaz. *A. duodenale* ve *N. americanus* yumurtaları birbirinden ayırt edilemez. Klinik olarak ihtiyaç gerektirmese de larvalar kancalı kurtların ayırt edilmesi için kullanılmalıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seçilecek ilaçlar albendazol veya mebendazol iken alternatif olarak pirantel pomoat kullanılır. Erişkinlerin eradikasyonu kan kaybını durdururken, demir tedavisi hemoglobulin seviyesinin normale dönmesini sağlar. Ciddi anemik olgularda kan transfüzyonu gerekebilir. Eğitim, alt yapı ve insan dışkılarının kontrolü korunmada önemlidir. Endemik alanlarda ayakkabı giymek enfeksiyondan korunmada yaralıdır.

Şekil 83–7. İnsan kancalı kurt yumurtası. Yumurtalar 60-75 µm uzunluğunda ve 35-40 µm genişliğinde, kalın kabuklu ve gelişen larvayı çevirir.

Ancylostoma braziliense

Fizyoloji ve Yapı

Kancalı kurt türü olan *A. braziliense* köpeklerin ve kedilerin bağırsaklarında bulunan doğal paraziti olup, insanları kazaren enfekte etmektedir. **Yer kaşıntısı (ground itch)** veya **sürünme kızartısı (creeping eruption)** da denilen kutanöz larva migrans hastalık tablosuna neden olur. Bu kancalı kurdun filariform larvaları deriyi delerek girerken, insanlarda gelişimini tamamlayamaz. Larvalar yabancı konakta haftalar veya aylar boyunca subkutanöz dokuda gezinip tüneller oluşturup deride hapis olurlar.

Epidemiyoloji

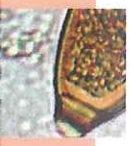
Ascaris erişkinlerininkine benzer şekilde, *A. braziliense* enfeksiyonu en çok kancalı kurt yumurtası içeren hayvan dışkıları ile kontamine toprak veya kum havuzları ile temas halinde olan çocukları tehdit etmektedir. Enfeksiyon yazın subtropikal ve tropikal bölgelerde yer alan sahillerde sık olmak üzere kuzeyde Kanada-ABD sınırı boyunca görülmektedir.

Klinik Belirtiler

Larvaların göçü ciddi eritematöz ve vezikuler reaksiyonları arttırmaktadır. İrite deride oluşan kaşınma ve kazınma, ikincil bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Yaklaşık hastaların yarısında larvaların pulmoner göçünden kaynaklandığı düşünülen periferal eozinofili **(Löffler sendromu)** ile birlikte geçici pulmoner infiltrasyon gelişmektedir.

Laboratuvar Bulguları

Sıklıkla, larvalar deri biyopsilerinde veya deri örnekleri dondurulduktan sonra saptanabilmekte fakat tanıların çoğunluğu tünellerin varlığı ve köpek kedi dışkılarıyla temas hikâyesi ile konulmaktadır. Larvalar nadiren balgamda bulunur.



Tedavi, Korunma ve Kontrol

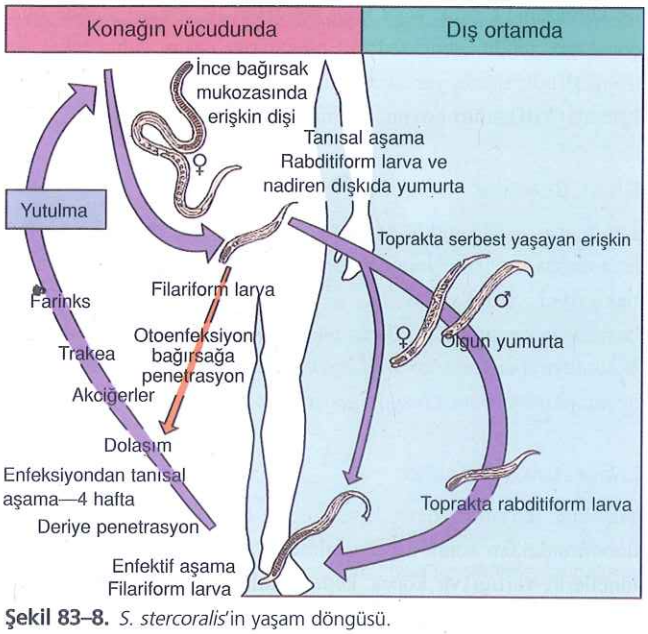
Seçilecek ilaç albendazol iken alternatif olanlar ivermektin ve tiyabendazoldür. Antihistaminikler kaşıntıyı kontrol etmek için yararlı olabilmektedir. Hayvansal *Ascaris* enfeksiyonu gibi bu zoonozlarda tarla, sahiller ve kum havuzlarındaki evcil hayvan dışkılarının kaldırılması ve erişkin enfeksiyonları yönünden hayvanların tedavi edilmesi için sahiplerinin eğitilmesi azalmayı sağlar. Endemik alanlarda, ayakkabı veya terlik giymek enfeksiyondan korunmada yararlıdır.

Strongyloides stercoralis

Fizyoloji ve Yapı

Enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve erişkinlerin morfolojisi kancalı kurtlarla benzer olmasına karşın, *S. stercoralis*'in yaşam döngüsü (Şekil 83-8) üç farklı durum içermektedir: (1) dışkı ile atılmadan önce bağırsakta yumurtadan larvalar çıkar, (2) otoenfeksiyona neden olan bağırsakta filariform haline döner, (3) serbest yaşam, insan konağının dışında parazitik olmayan yaşam.

Kancalı kurtlara benzer olan direkt gelişme, *S. stercoralis* larvası deriyi delerek sirkulasyona girer ve akciğerlere gider. Öksürük ve yutma ile erişkin hale döneceği ince bağırsağa gelir. Erişkin dişiler duodenumun mukozasına girer ve partenogenetikal olarak çoğalır. Her bir dişi her gün bir düzüne yumurta üretir, yumurtalardan mukozanın içinde **rabditiform** larvalar çıkarak bağırsak lümenine geçerler. Rabditiform larvalar kısa ağız kapsülleri ve geniş genital primordiyumu ile kancalı kurt larvalarından ayrılır. Rabditiform larvalar dışkı ile atılırlar ve bu larvalar dış ortamda enfektif **filariform** larvaya dönerek direkt döngüye veya serbest yaşayan erişkine dönerek de indirekt döngüye devam eder.



Şekil 83–8. *S. stercoralis*'in yaşam döngüsü.

İndirekt gelişme, larvalardan yumurta ve larva üretecek serbest yaşayan erişkinler gelişir. Bu parazitik olmayan yaşamda oluşan çeşitli yeni jenerasyonlardan bir kısmı deriyi delebilen parazit haline dönebilmektedir.

Sonuç olarak, **otoenfeksiyon**da, rabditiform larvalar dışkı ile atılmadan bağırsakta filariform larvaya döner. Bunlar intestinal duvarı veya perianal deriyi delerek sirkulasyona geçip akciğerlere gidip, öksürük ve yutularak bağırsağa gelip larva üretecek erişkin haline dönerler. Bu döngü yıllarca meydana gelebilir ve bunun sonucu kötü yaygın ve sıklıkla ölümcül olabilen enfeksiyon yani **hiperenfeksiyon** oluşur.

Epidemiyoloji

Sıcak ortam ve nem istemesi yönüyle kancalı kurtlara benzer olup, *S. stercoralis*'in sıklığı düşüktür, fakat kuzeydoğu Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'nın bir kısımlarını içine alan geniş bir coğrafik yayılım gösterir. Seksüel geçiş de sık görülür. Evcil hayvanlar gibi rezervuar hayvanlar bulunmaktadır.

Klinik Belirtiler

Strongilodiyozlu kişilerde sıklıkla askariyaz ve kancalı kurt enfeksiyonlarında görüldüğü gibi benzer şekilde larva göçüne bağlı pnömoni karşımıza çıkar. İntestinal enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Bununla beraber, yoğun erişkin durumunda safra ve pankreas kanalı, ince bağırsak ve kolonu tutarak yaptıkları enflamasyon ve ülserlere bağlı olarak epigastrik ağrı, şişkinlik, kusma, ishal (sıklıkla kanlı) ve malabsorbsiyon görülebilmektedir. Periferal eozinofili ve peptik ülser hastalığına benzer semptomların ikilisi strongilodiyozun tanısını güçlü olarak desteklemektedir.

Otoenfeksiyon endemik olmayan bölgelerde bile yıllarca sürecek kronik enfeksiyona neden olabilmektedir. Kronik enfeksiyonlarının çoğunluğu asemptomatik olsa bile hastaların üçte ikisinde tutulan deri, akciğer ve intestinal yola bağlı semptomlar aralıklarla oluşmaktadır. Konak-parazit dengesi konağın immün durumuna bağlı olarak oluşan hastalıklar ve ilaçlarla bozulması durumunda kronik strongilodiyozlularda ciddi yaşamı tehdit eden hiperenfeksiyon sendromunun oluşma riski bulunmaktadır (Kinik Olgu 83-3). **Hiperenfeksiyon sendromu** kanseri olanlarda (özellikle hematolojik kanserler), kortikosteroid tedavisi alanlarda veya her ikisine bağlı olarak gelişen immün sistemi bozuk olan kişilerde yaygın görülür. Hiperenfeksiyon sendromu solid organ transplantasyonuna giden ve kötü beslenenler hastalarda da ortaya çıkmaktadır. Hücresel immünite fonksiyonun kaybı ile rabditiform larvaların filariform larvalara dönmesi ve bunların organlara kan dolaşımı ile yayılması arasında

Klinik Olgu 83–3. *Strongyloides* Hiperenfeksiyonu

Gorman ve arkadaşları (Infect Med 23:480, 2006) kortikosteroid tedavisi takibinde diffüz alveolar hemoraji ve sepsisle beraber gelişen nekrotizan miyozit olgusunu bildirmişlerdir. Hasta Raynaud fenomeni hikayesi bulunan 46 yaşında Kamboçyalı erkektir. Raynaud sendromunun kötüleşen semptomları ve yaygın kas ağrıları ile romatolojik kliniği bulunmaktadır. Hasta kamyon şoförlüğü yapmaktadır ve 30 yıl önce Kamboçya'dan göç etmiştir. Kliniğe uygun laboratuvar bulgusu olarak hastada kreatin kinaz ve aldolaz seviyesi yüksekliği bulunmaktadır. Solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasite, zorlu ekspiratuar hacim ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinin azaldığını göstermektedir. Göğüsün yüksek çözünürlüklü BT'sinde her iki akciğerin taban ve interlobuler septalarda kalınlaşma görülmektedir. Kas biyopsisinde miyozit nekroz ve değişken atrofi görülürken inflamatuvar hücreler bulunmamaktadır. Bronkoskopi de önemli bir şey görülmezken bütün kültürler negatiftir. Hastaya öncelikle nekrotizan miyopati ve ikincil olarak undiferansiye bağ dokusu hastalığı nedeniyle prednison başlanıldı.

Hastaneye yattıktan 1 ay sonra metilprednisolon ve intravenöz immunglobulin başlanılmasına neden olan derin kaslarda zayıflık ve dispne eklenmiştir. Üç hafta sonra, hastada yeniden ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı ve yaygın eklem yerlerinde ağrılar ortaya çıkmıştır. Abdomen BT'sinde ince bağırsakta intususepsiyon ve kolit görülürken tedavisiz semptomların düzeldiği görülmüştür. Başka bir yüksek çözünürlüklü göğüs BT'sinde erken petek şeklinde yapılar ve kötüleşen dokular arası infiltrasyonlar görülmüştür. Hastaya akciğer biyopsisi planlanmış, bununla beraber, biyopsiyi beklerken intubasyon ve mekanik ventilatör kullanmayı gerektiren hemoptizi ve hipoksemik solunum yetmezlikle seyreden ani ve ilerleyici kötüleşme meydana gelmiştir. Göğüs filminde yeni, yaygın bilateral infiltrasyon bulunmaktadır. Karının alt bölgesinde purpura ile seyreden akut batın gelişmiştir. Çekilen abdominal BT'de pankolit görülmektedir. *Escherichia coli* bakteriyemisine bağlı refraktör septik şok meydana gelmiş ve laktik asidoz bunu takip etmiştir. Bronkoskopide yaygın alveolar hemoraji ve alınan endotrakeal sekresyonun aspiratlarının boyanması ile çok sayıda *Strongyloides stercoralis* larvaları görülmüştür. İvermektin, albendazol, sefepim, vankomisin, kan basıncı düzenleyiciler, steroidler ve diyaliz uygulanmasına rağmen hasta kaybedilmiştir.

Strongyloides hiperenfeksiyon sendromlu bu olgu tanının ve immün sistemi baskılayıcı tedavi uygulanmadan önce latent *S. stercoralis* enfeksiyonu (tropikal ve subtropikal bölgedeki endemik alanlardaki) riskinden dolayı tedavinin ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Hiperenfeksiyonlu hastalarla temaslarda ihtiyatlı davranmalı çünkü sağlık çalışanları ve ziyaretçileri hastanın dışkı ve sekresyonlarında bulunan enfeksiyoz larvalardan dolayı enfeksiyon riski ile karşı karşıyadır.

ilişki bulunmaktadır. Büyük çoğunlukla, ekstraintestinal enfeksiyon bronkospazm, diffüz infiltrasyon ve genellikle kavitasyon şeklinde olmak üzere akciğerlerde görülür. Geniş yayılım olarak abdominal lenf nodları, karaciğer, dalak, böbrekler, pankreas, tiroid, kalp, beyin ve meninkslerde yaygındır. Hiperenfeksiyon sendromunun intestinal bulguları ağır ishal, malabsorbsiyon ve elektrolit anormallikleridir. Açıkça, hiperenfeksiyon sendromunun yaklaşık %86 olan mortalite oranı ile yakın ilişkisi vardır. Bağırsaklardan larvaların yayılması sırasında bakteriyel sepsis, menenjit, peritonit ve endokarditlere ikincil olarak oluşturmaktadır ve hiperenfeksiyon sendromunun ölümcül komplikasyonları sıktır.

Laboratuvar Tanı

Strongilodiyozun tanısı dışkıda ilk dönem larvaların sayısının çok az kısmı pasaja geçtiği için çok güç olabilmektedir. Dışkı örneklerinin çoklaştırılarak incelenmesi ile larval formlar (Şekil 83-9) gösterilebilirken, kancalı kurt enfeksiyonlarının aksine genellikle *S. stercoralis* enfeksiyonunda yumurtalar görülmez. Her gün bir örnek olacak şekilde 3 gün boyunca örneklerin toplanması (*G. lamblia*'daki gibi) *S. stercoralis* larvalarının bir gün çokken diğer gün hiç veya çok az sayıda olmasından kaynaklanacak problemlerde daha iyi gösterilebilir hale gelmesini sağlaması yönünden yararlıdır. Birçok bilim adamı dışkı örneklerinden yaşayan *S. stercoralis* larvalarının çoklaştırılmasında kullanılan **Baermann huni gazlı bez yöntemini** desteklemektedir. Bu yöntemde musluklu huni ve gazlı bez kullanılır. Huni gazlı bezi de içine alacak şekilde ılık su ile doldurulur ve bir dışkı örneği gazlı bezin içine su ile temas edecek şekilde konur. Larvalar dışkıdan su içinde gazlı beze doğru göç ederler ve çökelti huninin boyun kısmında birikir, buradan yapılan düşük büyütmeli bir mikroskopla dahi saptamak mümkün olabilmektedir. Dışkıda görülmediğinde, larvalar ağır enfeksiyonların olgularında balgam veya duodenal aspiratlarında saptanabilmektedir. Sonuç olarak, birçok laboratuvarda rutin olarak uygulanmamasına rağmen odun kömürü kültürleri veya agar plak yöntemi kullanarak dışkıdan yapılan larva kültürü kullanılabilmektedir. Kanda *Strongyloides*'e karşı antikorların gösterilmesi tarama testi veya yardımcı tanı yöntemi olarak tercih edilebilmektedir.

Şekil 83–9. *S. stercoralis* larvası. Larvalar 180-380 µm boyunda ve 14-24 µm genişliğindedir. Bukkal boşluk ve özefagusun uzunluğu ve genital primordiumun yapısı yönüyle kancalı kurtlardan farklılık gösterirler.

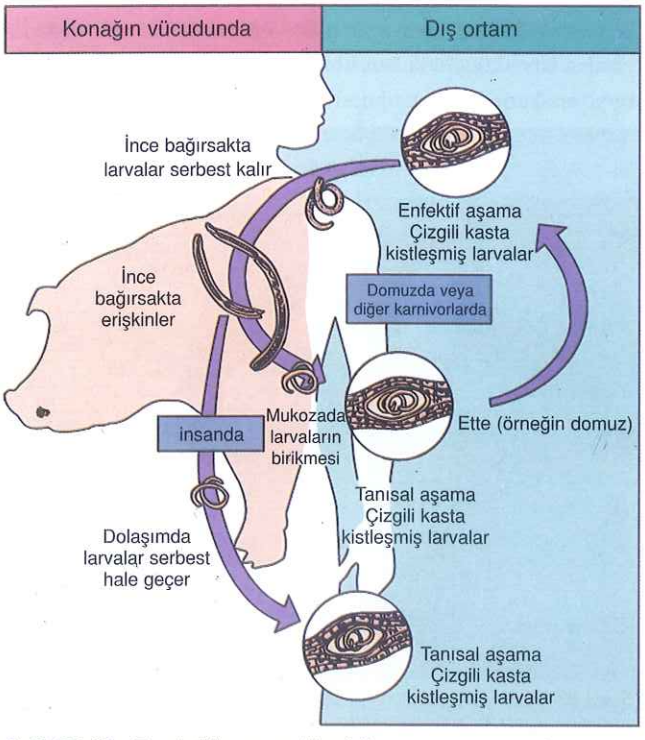
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Bütün enfekte hastalar otoenfeksiyondan ve parazitin daha çok yayılmasından (hiperenfeksiyon) korunmak için tedavi edilmelidir. Seçilecek ilaç alternatif olan albendazol ve mebendazol ile birlikte ivermektindir. Özellikle immün sistemi baskılayıcı tedavi gören endemik bölgede bulunan hastalara *S. stercoralis* enfeksiyonu açısından en az üç kere dışkı incelenmesi yapılmalı ve böylece otoenfeksiyon riskinden kaçınılır. Ağır enfeksiyonların kontrolü sırasında klinisyenler hiperenfeksiyon sendromlu hastaları karantina altına almalıdırlar, çünkü dışkı, tükürük, kusmuk ve vücut sıvılarında enfeksiyoz filariform larvalar bulunabilmektedir. Kancalı kurtlarda olduğu gibi, *Strongyloides* türlerinin kontrolü eğitime, alt yapıya ve enfeksiyonlu olguların tedavisine ihtiyaç duymaktadır.

Trichinella spiralis

Fizyoloji ve Yapı

T. spiralis, *T. pseudospiralis* ve *T. britovi* gibi diğer türlerinden daha ciddi **trişinoz** adı verilen ciddi insan hastalığına neden olur. Bu organizmanın erişkin formları dünyada yaygın olarak çiğ et yiyen memelilerin duodenal ve jejunal mukozalarında yaşar. Enfeksiyoz larval formları karnivor ve omnivor memelilerin çizgili kaslarında bulunur. Evcil hayvanlar arasında domuzlar en sık yakalanandır. Şekil 83-10'da insanların kaslarında larvaların ölmesi ve kalsifiye olmasıyla sonuçlanan basit, direkt yaşam döngüsü gösterilmektedir.



Şekil 83–10. *T. spiralis*'in yaşam döngüsü.

Şekil 83–11. Kas biyopsi örneğinde *T. spiralis*'in kistleşmiş larvası. *(Marler LM ve ark: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'den)*

Kistleşmiş larva içeren etlerin yenilmesiyle enfeksiyon başlar. Larvalar ince bağırsakta eti terk eder ve 2 gün içinde erişkin haline döner. Bir tek döllenmiş dişi 1-3 ay içinde 1.500'den fazla larva üretir. Bu larvalar kan dolaşımına katılmak için intestinal mukozaya doğru hareket eder ve dolaşım ile vücudun çeşitli kas bölgelerine giderek, çizgili kas fibrillerinin arasında sarmal hale gelip, kist hale döner (Şekil 83-11). Dış göz, dil, deltoid, pektoral, interkostal, diyafragma ve gastroknemius kaslarını sıklıkla olmak üzere bütün kasları tutar. Kistleşmiş larvalar yıllarca canlı kalır ve yeni bir hayvan konak aldığında enfektif hale gelir. *T. pseudospiralis*'in kas larvalarının kist formasyonu bulunmamaktadır ve *T. spiralis*'den daha az inflamasyona neden olur.

Epidemiyoloji

İnsanlarda yaygın olarak oluşan trişinoz, domuz ürünleri üreticilerinin olduğu yerlerde sıklık daha yüksek oranlara çıkmaktadır. Domuzlardan geçişe ek olarak, organizma için barınak görevi gören birçok karnivor ve omnivor hayvanlar insan enfeksiyonları için potansiyel kaynaklardır. Özellikle, kuzey kutbundaki kutup ayısı ve deniz ayılarında bulunan özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve diğer sıcak bölgelerde bulunan *T. spiralis* suşundan donmaya daha dirençli *T. spiralis* suşu (*T. natira*) ile insan topluluklarında salgınlara neden olmaktadır. Yaklaşık 1,5 milyona yakın Amerikalı kaslarında canlı *Trichinella* kistlerini taşımaktadır ve yıllık 150.000-300.000 yeni enfeksiyon eklenmektedir.

Klinik Belirtiler

Trişinoz Amerika Birleşik Devletleri'nde hala görülen, birkaç doku parazitik hastalıktan biridir. Diğer parazitik enfeksiyonlarda olduğu gibi, birçok hastada çok az sayıda veya hiç semptom bulunmamaktadır. Klinik organizmanın dokularda verdiği zararlara ve göç eden larvaların yerleşim yerlerine bağlı olarak

oluşur. Dokularının gramında 10'dan daha az larva bulunan hastalar genellikle asemptomatiktir; en az 100 olursa genellikle hastalık belirtileri çıkar; ve 1.000-5.000 arasında olursa çoğunlukla ölümle sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara neden olur. Birkaç göç eden larvalara bağlı olarak oluşan hafif enfeksiyonlarında, hastalarda sadece hafif ateş ve ishal ile seyreden grip benzeri sendrom oluşur. Çok sayıda göç eden larvalara bağlı olarak, inatçı ateş, gastrointestinal bozukluklar, belirgin eozinofili, kas ağrıları ve periorbital ödem meydana gelir. En yaygın bulgu olan tırnaklarda "kıymık" şeklinde hemorajiler, göç eden larvaların toksik sekresyonlarına bağlı olarak oluşan vaskülitler sonucu gerçekleşir. Ağır enfeksiyonlarda, psikozu içeren ciddi nörolojik semptomlar, meningoensefalit ve serebrovasküler hasarlar oluşur.

Göçe, kasların yıkımına ve larvaların kistleşmesine bağlı orta dereceli enfeksiyonlu hastalarda 5-6 hafta içinde klinik semptomlarda azalma görülür. Ölümcül trişinozis miyokarditler, ensefalitler ve pnömoni kombinasyonları sonuçlanır; enfeksiyondan sonra 4-6 hafta içinde hastada ölüm gerçekleşir. Ağır invazyon ve diyafragmada oluşan kas yıkımı sonucu sıklıkla solunum durması gerçekleşir.

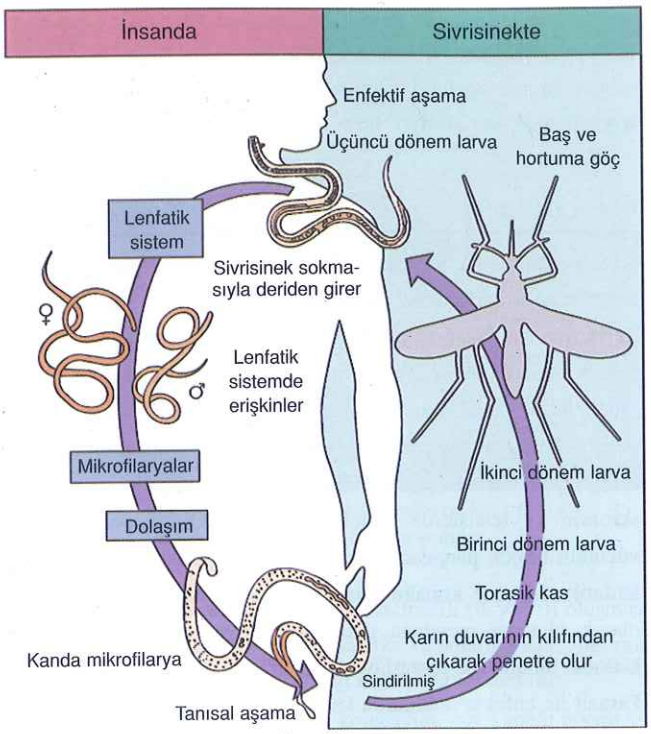
Laboratuvar Tanı

Tanı için genellikle uygunsuz pişmiş domuz veya ayı etinin tüketimi sonucu oluşabilecek salgınlarda olduğu gibi klinik gözlem yeterlidir. Laboratuvar hastanın kas biyopsi örneklerinde veya etlerde kist olmuş larvaları göstererek tanıyı kuvvetlendirmektedir. Belirgin eozinofili trişinozlu hastalarda karakteristik olarak bulunmaktadır. Serolojik yöntemler de tanının kuvvetlendirilmesi için tercih edilebilmektedir. Belirgin antikor titreleri hastalığın üçüncü haftasından önce genellikle bulunmazken yıllarca varlığını koruyabilmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Doku larvalarına karşı iyi antiparazitik ajanların olmamasından dolayı trişinozisde tedavi öncelikle semptomatiktir. Mebendazol ile bağırsaktaki erişkinlerin tedavisi yeni larva oluşumunu durdurabilmektedir. Tiyabendazol veya mebendazolle beraber steroidler ağır semptomlarda tercih edilebilir. *T. pseudospiralis*'in oluşturduğu enfeksiyonlarda albendazol etkili olabilmektedir. Özellikle domuz ve ayı etlerinin iç bölgelerinin de iyice pişirilmesini vurgulayarak, domuz ve ayı etleri ile hastalığın bulaştığı eğitimi topluma verilmelidir. Mikrodalga ile pişirme, tütsüleme ve kurutma ile etlerdeki bütün larvalar ölmemektedir.

Çöp çukurları ve milli parklarda ayıların beslenmesini kontrolü için düzenlenenler gibi domuz etlerinin beslenmesinde kullanılan çöplerin düzenlenmesi ile ilgili kanunlar bulaşmanın kontrolüne yardımcı olur. Et paketleme şirketlerin federal olarak kontrolü ile yapılan domuzların dondurulması bulaşmayı azaltmaktadır. -15°C'de 20 gün veya daha fazla düşük ısıda saklamak gibi -40°C'de hızlı dondurmada organizmaları etkili bir şekilde parçalamaktadır.



Şekil 83–12. *W. bancrofti*'nin yaşam döngüsü.

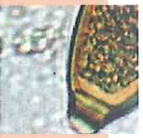
Wuchereria bancrofti ve *Brugia malayi*

Fizyoloji ve Yapı

Birçok özellikleri benzer olduğundan, *W. bancrofti* ve *B. malayi* beraber tartışılacaktır. İnsan enfeksiyonu sivrisineğin soktuğu yerden sivrisineğin tükürüğünde bulunan enfektif larvaların vücuda girmesiyle başlar (Şekil 83-12). *Anopheles*, *Aedes* ve *Culex*'in çeşitli türleri **Bancroft ve Malayan filariyazın** vektörleridir. Larvalar sokma yerinden öncelikle kol, bacak ve kasık lenfatik sistemlerine büyüyüp erişkin hale gelmek için giderler. Enfeksiyonun başlangıcından 3-12 ay sonra erişkin erkek dolaşımda bulunan larval mikrofilaryaların ortaya çıkması için dişiyi döller. Kanda **mikrofilaryaların** varlığı insan hastalığı için tanı koydurucudur ve beslenmek için sokan sivrisineklere de enfektif hale gelir. Sivrisinekte, larvalar gelişim formalarının oluşması için karın ve göğüs kaslarına gider ve en son hortumlarına göç ederler. Orada enfektif olan üçüncü dönem larva haline dönerler ve sivrisinek beslenmek için kan emerken bulaştırırlar. İnsanda erişkin 10 yıldan fazla süre yaşayabilir.

Epidemiyoloji

W. bancrofti enfeksiyonları tropikal ve subtropikal bölgelerde meydana gelir ve Orta Afrika, Akdeniz sahilleri boyunca ve Çin, Kore, Japonya ve Filipinleri içine alan Asya'nın bir kısmında endemik olarak bulunur. Haiti, Trinidad, Surinam, Panama, Kosta Rika ve Brezilya'da da bulunmaktadır. Tanımlanmış hayvansal



rezervuarı bulunmamaktadır. *B. malayi* öncelikle Malezya, Hindistan, Tayland, Vietnam, Çin'in bir kısmı, Kore, Japonya ve birçok Pasifik adalarında bulunmaktadır. Kedi ve maymun gibi hayvan rezervuarları mevcuttur.

Klinik Belirtiler

Bazı hastalarda kan örneklerinde mikrofilaryalar gösterilebilse de hastalık belirtileri olmaz. Diğer hastalarda ateş, lenfanjit, döküntü ile birlikte lenfadenit ve tekrarlayan ateş atakları ile erken akut semptomlar bulunur. Akut bulgular lenf bezlerinde bulunan erişkinlerin ölmesi veya bölünmesine ve hareketlerine bağlı olarak gelişen inflamatuvar cevabın sonucu olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon ilerledikçe, lenf nodları büyür, başta ekstremiteler, skrotum ve testislerde genellikle apse şeklinde olmak üzere vücudun birçok parçasını tutar. Lenf yolları erişkin parazitler ve lenfatik sistemde konağın reaktivasyonuna bağlı olarak fiziksel olarak tıkanma meydana gelir. Bu aktivasyona doku zararına katkıda bulunacak tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar eklenir. Parazit ile enfekte dokularda kalınlaşma ve hipertrofi özelliklerle ekstremitelerde olmak üzere ilerlediğinde filaryal **elefantiyaza** neden olacak büyümeye neden olur. Bu tip filaryaz acil tanı ve tedaviye ihtiyaç duyan kronik, zayıflık ve şekil bozukluğuna neden olan hastalığa neden olur. Nadiren, peritoneal veya plevral kavitedeki lenfatik damarların genişleyerek yırtılmasıyla ikincil olarak asit ve plevral efüzyonlar meydana gelmektedir.

Laboratuvar Tanı

Eozinofili genellikle akut inflamatuvar dönemde bulunur, bununla beraber, kanda mikrofilaryaların gösterilmesi kesin tanı için gereklidir. Malaryadaki gibi, mikrofilaryalar *W. bancrofti* ve *B. malayi* ile olan enfeksiyonlarda yayma preparatlarında Giemsa boyama ile gösterilebilir (Şekil 83-13 ve 83-14). Antikoagulan kan örneklerinin ve idrar örneklerinin çoklaştırılmaları da kullanılabilecek yöntemdir. Beyaz kan hücrelerini çoklaştırmaya yarayan Buffy koat yöntemi de mikrofilaryaların saptanmasında kullanılır. Kanda çok az sayıda mikrofilaryaların bulunması durumunda antikoagulan kanın serum fizyolojik ile karıştırılıp 5 µm'lik membran filtrelerden geçirilerek yapılan membran-filtrasyon tekniği yararlıdır. Birçok kez serum fizyolojik veya distile su ile yıkamadan sonra canlı mikrofilaryalar için filtreler mikroskobik incelenebilir veya kalın damla için kurutulup, sabitlenip ve boyanabilir.

W. bancrofti ve *B. malayi* mikrofilarya üretiminde nokturnal ve subperiyodik periyodisiteye sahiptir. Nokturnal periyodisitede gece kanda mikrofilaryalar büyük sayıya ulaşırken subperiyodik periyodisite de mikrofilarya her zaman bulunmakta, öğleden sonra pik yapmaktadır.

Şekil 83–13. Kan yaymasında Giemsa ile boyanmış kılıflı *W. bancrofti* mikrofilaryası; 245-295 µm boyunda x 7-10 µm eninde.

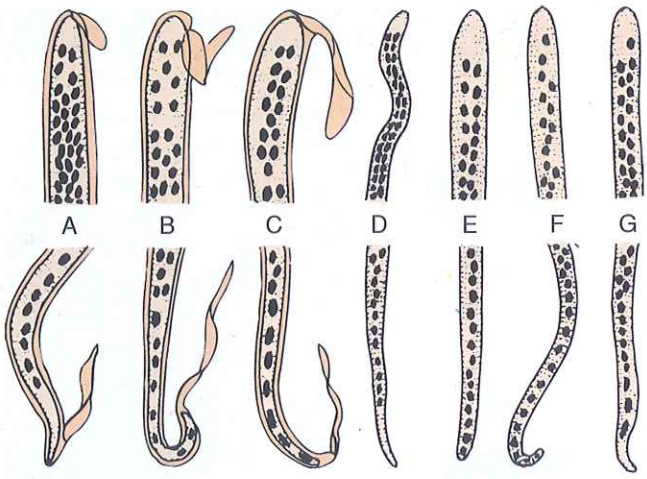
B. malayi ve *Loa loa* kadar iyi bir şekilde *W. bancrofti*'nin mikrofilaryalarında da kılıf bulunmaktadır. Bu özellik filariyazın spesifik tiplerinin tanımlanmasında ilk basamak olabilmektedir. Ek tanımlama baş ve kuyruk yapılarının incelenmesi ile yapılır (Şekil 83-15). Klinik olarak, bir türün kesin tanımlanması çok önemli değildir, çünkü bütün filaryal enfeksiyonların tedavisi *Onchocerca volvulus* hariç benzerdir.

Serolojik testler de tanıyı zenginleştirmek için referans laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Dolaşımdaki fibrilyal antijenlerin saptanması umut verici olmasına rağmen bir tanısal test olarak yaygın değildir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi kronik lenfatik filariyaz olgularının çoğunda çok az yararlıdır. *W. bancrofti* ve *B. malayi* enfeksiyonlarının tedavisi için seçilecek ilaç dietilkarbamazindir (DEC). İvermektin ve albendazol de sıklıkla DEC ile kombine şeklinde kullanılmaktadır.

Şekil 83–14. Kan yaymasında Giemsa ile boyanmış kılıflı *B. malayi* mikrofilaryası; 180-230 µm boyunda x 5-6 µm eninde.



Şekil 83–15. Mikrofilaryaların farklılıkları. Mikrofilaryaların tanımlanmasında kuyruktaki çekirdeklerin dağılımı kadar larvaları kaplayan kılıfların varlığı temel alınmaktadır. A, *W. bancrofti.* B, *B. malayi.* C, *L. loa.* D, *O. volvulus.* E, *Mansonella perstans.* F, *Mansonella sterptocerca.* G, *Mansonella ozzardi.*

Lenfatik tıkanmalarının destek ve cerrahi tedavisi kozmetik yardım amacıyla yapılabilmektedir. Filaryal enfeksiyonlarına ilişkin eğitim, sivrisinek kontrolü, koruyucu elbise ve insekt repellentlerin kullanımı ve enfeksiyonluların tedavisi korunmada esastır. *B. malayi* enfeksiyonların kontrolü oldukça güçtür, çünkü hastalığın hayvansal rezervuarları bulunmaktadır.

Loa loa

Fizyoloji ve Yapı

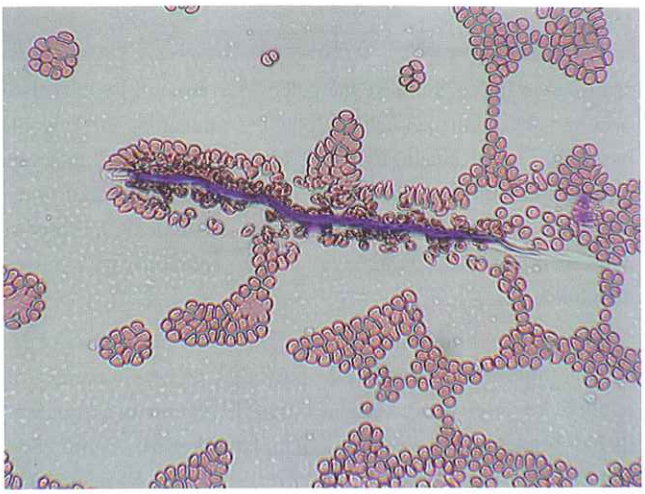
L. loa'nın yaşam döngüsü Şekil 83-12'de gösterilen ile mango sineği denilen sinek *Chrysops* vektörü olması haricinde benzerdir. Enfeksiyondan yaklaşık 6 ay sonra, mikrofilaryaların üremesi başlar ve 17 yıl veya daha fazla zaman kalabilmektedir. Erişkinler kaslar, göz çukurunun ön kısmı ve subkutanöz dokulara doğru göç edebilirler.

Epidemiyoloji

L. loa Afrika'nın ekvator yağmur ormanlarında sınırlıdır ve tropikal Batı Afrika, Kongo havzasında ve Nijerya'nın bir kısmında endemiktir. Bu alanlardaki maymunlar vektör olarak mango sineklerin rol aldığı yaşam döngüsünde rezervuar konak görevi görmektedir.

Klinik Belirtiler

Semptomlar sineğin sokmasından bir yıl sonra çıkar, çünkü parazitler erişkin hale gelmeleri uzun sürer. Enfeksiyonun ilk işaretleri **gezici (yer değiştiren) şişlik** veya **Calabar şişlikleri**dir. Bu şişlikler gezgindir ve genellikle ekstremitelerde parazitlerin subkutanöz dokuya göçleri ile orada büyümeye neden olup, ağrılı



Şekil 83–16. Kan yaymasında Giemsa ile boyanmış kılıflı *L. loa* mikrofilaryası; 230-250 µm boyunda x 6-9 µm eninde.

ve kaşıntılı nodüllere neden olurlar. Eozinofili (%50-70) oluşması nedeniyle, Calabar şişliklerinin, parazitler ve onların metabolitlerine karşı oluşmuş alerjik reaksiyondan kaynaklığına inanılır.

Erişkin *L. loa* iritasyon, ağrılı konjesyon, göz kapağı ödemi ve görme kaybı yapabileceği konjunktiva altına da göç eder. Gözde parazitlerin varlığı hastalarda anksiyeteye neden olabilir. Enfeksiyon çok uzun süre varlığını sürdürebilir ve olguların çoğunda asemptomatik kalır.

Laboratuvar Tanı

Eozinofili ile kombine olarak gözde parazitlerin hareketi veya Calabar şişliklerinin klinik olarak saptanması klinisyeni *L. loa*'lı enfeksiyon düşüncesiyle uyarmalıdır. Mikrofilaryalar kanda bulunabilmektedir (Şekil 83-16). Diğer filaryaların aksine, *L. loa* öncelikle gündüz vakti bulunur. Serolojik testler de tanının desteklenmesi amacıyla kullanışlı olabilmektedir, fakat çok kullanılışlı değildirler.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Dietilkarbamazin erişkin ve mikrofilaryalara karşı etkilidir; bununla beraber, parazitlerin parçalanması kortikosteroid tedavisi kullanmayı gerektirecek ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Albendazol veya ivermektin (FDA tarafından onaylanmamış) mikrofilaryaların yayılmasını azaltmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Göz ve burun köprüsüne göç eden parazitlerin cerrahi olarak çıkarılması %10'luk kokainden birkaç damla damlattıktan sonra parazit hareketsiz hale getirildikten sonra yapılabilir. Özellikle endemik bilinen alanlarda insanlara bulaşma yolları olmak üzere enfeksiyon ve vektörler hakkında eğitim yararlıdır. Sinek ısırıklarının taranması, koruyucu elbiseler, insekt repellentler ve olguların tedavi edilmesi ile yapılan korunma enfeksiyonun sıklığında kritik seviyede azalmasına neden olmaktadır. Bununla beraber, rezervuar hayvanlarında (örneğin maymunlar) hastalığın varlığı bu hastalığın kontrolünde yapılabilecekleri kısıtlamaktadır.

Mansonella türleri

Mansonella türleri ile meydana gelen filaryal enfeksiyonlar daha önce tartıştıklarımızdan daha az önemlidir, fakat bu enfeksiyonlu hastalarla karşılaşmadıkları için klinisyenler ismen haberdar olmalıdırlar. Bu organizmalarla meydana gelen enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir, fakat dermatit, lenfadenit, hidrosel ve nadiren lenfatik tıkanmaya bağlı elefantiyaza neden olabilmektedir.

Mansonella türlerinin hepsinde kan ve subkutanöz dokuda bulunan mikrofilaryalarında kılıf bulunmaz ve hepsi tatarcıkların (*Culicoides* türleri) veya karasineklerin (*Simulium* türleri) sokması ile bulaşırlar. DEC *M. perstans* için kullanılırken *M. ozzardi* ve *M. streptocerca* için seçilecek ilaç ivermektindir. Eğer istenirse türlerin tanımlanması mikrofilaryaların yapılarını inceleyerek kandan yapılabilir. Serolojik testler de kullanılabilir.

Korunma ve kontrolde insekt repellentler, tarama ve bütün insektlerle bulaşan hastalıklarda kullanılan diğer tedbirlere ihtiyaç duyulur.

Mansonella perstans

M. perstans öncelikle tropikal Afrika'nın bir kısmı, Orta ve Güney Amerika'da meydana gelir. Alerjik deri reaksiyonu, ödem ve *L. loa*'dakine benzer Calabar şişlikleri oluşabilir. Rezervuar konakları şempanzeler ve gorillerdir.

Mansonella ozzardi

M. ozzardi öncelikle Orta ve Güney Amerika ve Batı Hindistan'da bulunmaktadır. Lenf nodlarında şişlik ve ara sıra hidrosele neden olabilir. Bilinen rezervuar konağı bulunmamaktadır.

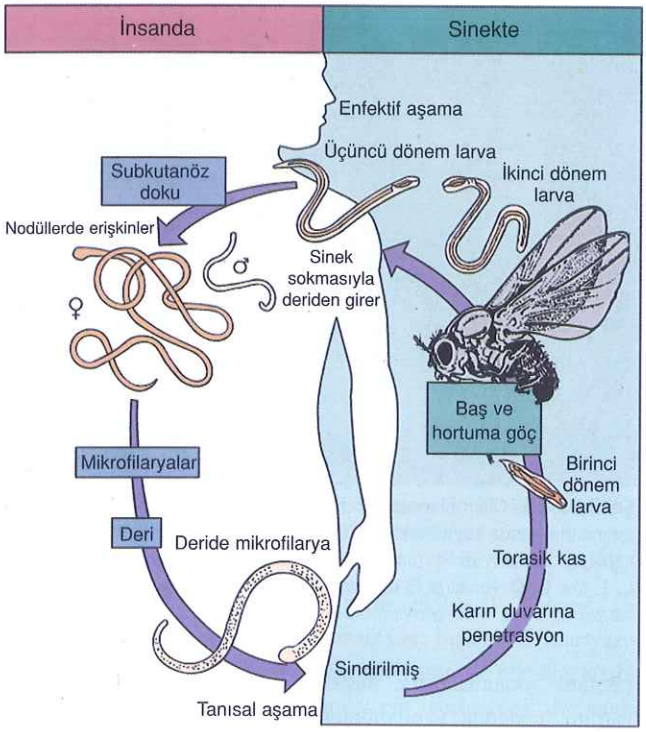
Mansonella streptocerca

M. streptocerca öncelikle Kongo havzasında olmak üzere Afrika'da oluşur. Deride ödem yaparken nadiren elefantiyaza neden olabilir. Maymunlar rezervuar hayvanlarıdır.

Onchocerca volvulus

Fizyoloji ve Yapı

Enfeksiyon *Simulium* veya karasinek vektörlerinin sokması ve beslenmesi sırasında deriden *O. volvulus* larvalarının girişinden sonra başlar (Şekil 83-17). Larvalar deriden subkutanöz dokuya göç ederler ve burada erkek ve dişi erişkinleri gelişir. Erişkinler içinde 15 yıldan fazla canlı kalabileceği fibrinöz subkutanöz nodül ile çevrilirler. Erkek tarafından döllenmiş dişi erişkin her gün kılıfı olmayan yaklaşık 2.000 adet mikrofilarya üretmeye başlar. Mikrofilaryalar kapsülden dışarı çıkar ve deri, göz ve diğer vücut



Şekil 83–17. *O. volvulus*'un yaşam döngüsü.

dokularına doğru göç ederler. Deri dokusundaki kılıfsız mikrofilaryaları karasinekler beslenirken alırlar.

Epidemiyoloji

O. volvulus özellikle Kongo ve Volta River havzaları olmak üzere Afrika'nın birçok bölgesinde endemiktir. Batı yarımkürede, Orta ve Güney Amerika ülkelerinde meydana gelmektedir. Onkoserkiyaz Dünya üzerinde 18 milyon kişiyi etkilemekte ve enfekte insanların yaklaşık %5'inde körlük meydana gelmektedir.

Karasinek cinslerinden *Simulium*'un birçok türü vektör görevi görürken, asıl vektör olarak *Simulium damnosum* (lanetli karasinek) anılmaktadır. Bu karasinekler ve bufalo tatarcıkları, insektesitlerle kontrol ve erdikasyonlarını imkânsız hale getiren hızlı akan sularda üremektedirler, bu güçlük yumurtaların ve larvaların kimyasallardan hızlıca yıkanmasından kaynaklanmaktadır.

Endemik alanlarda erkeklerde kadınlara göre enfeksiyon daha fazla sıklıkla görülür, çünkü erkekler karasineğin ürediği akarsu yakınlarında veya içinde çalışmaktadırlar. Afrika'da endemik alanlarda yapılan çalışmalar 50 yaşına varmadan erkeklerin %50'sinde tam körlük olduğunu göstermiştir. Bu orandan dolayı onkoserkiyaz hastalığına **nehir körlüğü** terimi kullanılmaktadır. Körlük korkusu Afrika'nın birçok bölgesinde ek problemler eklemektedir, çünkü nehir kenarını ve yiyecek üreten tarım alanlarını köylüler terk etmektedir. Göç eden toplumlar açlıkla karşı karşıya kalmaktadır.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 83-4)

Klinik olarak onkoserkiyazda enfeksiyonun deriyi, subkutanöz dokuyu, lenf nodlarını ve gözü tutması karakteristiktir. Enfeksiyonun kliniğinin ortaya çıkması mikrofilaryaların dokulara göçleri sırasında salgıladıkları antijenlere karşı akut veya kronik inflamatuvar reaksiyon şeklinde olur. Enfeksiyöz larvaların erişkin larvalara dönüş zamanından oluşan inkübasyon periyodu, birkaç aydan bir yıla kadar değişir. Hastalığın ilk belirtileri ateş, eozinofili ve ürtikerdir. Parazitin erişkin hale gelmesi, üremesi ve mikrofilarya üretmesi vücudun herhangi bir yerinde bulunan subkutanöz nodüllerde başlar. Bu nodüller başta ve boyunda olduğu zaman tehlikeli hale gelir, çünkü mikrofilaryalar gözlere göç edebilirler ve körlüğe giden ağır doku hasarlarına neden olabilirler. Göz hastalığının gelişim mekanizması mikrofilaryaların direkt invazyonu ve oküler dokularda antijen-antikor komplekslerinin birleşmesiyle gerçekleşir. Hastalarda fotofobili konjunktivitten lekeli ve sklerozan keratite değişen tablo oluşur. Anterior üveit, koryoretinit ve optik nöriti içeren internal göz hastalığı da meydana gelebilir.

Deride inflamatuvar durum elastikiyetin kaybı, bu alanda depigmentasyon, kalınlaşma ve atrofi ile sonuçlanır. Çok az olarak da deride parazitlerin bulunmasına bağlı kaşıntı, hiperkeratoz ve miksdermatoz kalınlaşma görülebilmektedir. **Sarkık kasık (hanging groin)** diye adlandırılan elefantiyazın bir formu da genital bölgenin yakınında yerleşen nodüller bulunduğu zaman meydana gelmektedir.

Klinik Olgu 83–4. Onkoserkiyaz

İmtiaz ve arkadaşları (Infect Med 22:187-189, 2005) ciddi kaşıntılarla beraber makulopapular raşları olan Sudan'dan bir yıl önce ABD'ne göç eden 21 yaşındaki bir erkek hastayı bildirmişlerdir. Raşlar ve kaşıntılar 3-4 yıldır bulunmaktadır. Geçmişte hastaya bu durumdan dolayı yarar görmediği kortikosteroidleri de içeren birçok tedavi uygulanmıştır. Hastada bulanık görme haricinde herhangi bir sistemik semptom bulunmamaktadır. Fizik muayenesinde, vücudun birçok bölgesinde deride kalınlaşma ve pigmentasyon artışı ile makulopapüler lezyonların skarları, bazı lezyonların buruşukluk oluşturacak şekilde kelloid nodüllere dönmüş halleri bulunmaktadır. Lenfadenopati bulunmamaktadır. Başka kayda değer bir bulgusu bulunmamaktadır.

Tedaviye cevap vermeyen şiddetli kaşıntı, bulanık görme ve geldiği ülkesinde onkoserkiyazın varlığından dolayı, skapular alandan deriden örnek alınmıştır. *Onchocerca volvulus* mikrofilaryaları mikroskobik incelemede saptanmıştır. Hastanın durumunda da iyileşmeye neden olan ivermektin tedavisi verilmiştir. ABD'de yaygın görülmeyen rağmen onkoserkiyaz daha çok göçmenler ve hastalığın endemik olduğu bölgelerden gelenlerde belirgin semptomları ile olanlarda saptanmaktadır.

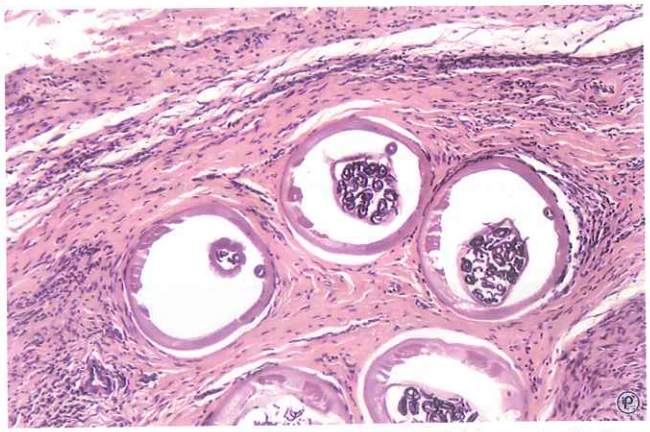
Şekil 83–18. Giemsa ile boyanmış kılıfsız *O. volvulus* mikrofilaryası; 300-315 µm boyunda x 5-9 µm eninde.

Laboratuvar Tanı

Onkoserkiyazın tanısı infraskapular ve gluteal bölgelerden yapılan deri parça örneklerinde mikrofilaryaların gösterilmesi ile yapılır. Örnekleme bir razor ile epidermal tabakanın tıraşlaması ve iğne ile deriden yapılır. Alınan örnekler serum fizyolojikte birkaç saat inkübe edilir ve kılıfsız mikrofilaryaların varlığı için detaylı mikroskobi ile incelenir (Şekil 83-18). Okuler hastalıklı hastalarda, organizmalar anterior bölümde de yarıklı lamba (slit lamp) yardımı ile görülebilir. Rekombinan antijenlerin kullanımı ile yapılan serolojik yöntemler deri parça örneklerinde onkoserkal DNA'nın saptanması için kullanılan PCR kadar yararlıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Kapsüle olmuş nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması erişkinleri elimine etmek ve mikrofilarya üretimini durdurmak için sıklıkla kullanılan yöntemdir (Şekil 83-19). Ek olarak, ivermektin ile



Şekil 83–19. Birçok sayıda mikrofilarya içeren nodulden yapılan kesitte *O. volvulus*'un erişkin dişisi.

tedavi tavsiye edilmektedir. İvermektinin tek oral dozu (150 mg/kg) deri ve gözlerdeki mikrofilarya sayısını oldukça azaltmakta, böylece olası onkoserkiyazın gelişmesi oluşma ihtimalini azaltır. Endemik alanlarda, ivermektinin dozu dermal ve okuler mikrofilaryaları baskılamak için her 6-12 ayda tekrar edilebilir. Dermal mikrofilaryaların baskılanması vektöre bağlı bu hastalığın da bulaşması azaltır ve bu anlamda, onkoserkiyazdan korunmada kitle kemoterapisini başarılı strateji olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, *O. volvulus*'un ivermektine karşı direnç geliştirdiğine dair kanıt olmasa da; hastalığın kontrolü için uzun süre değişik dozlarda tek bir ajanın kullanımı, direncin gelişme ihtimaline karşı korunmada dikkatli olmayı gerektirir.

Hastalık ve bulaşması hakkında eğitim temeldir. Karasinek sokmalarından korunmada koruyucu elbise kullanımı, tarama, insekt repellentler, bulaşmanın önlenmesinde enfeksiyonun tanısı ve tedavisi önemlidir.

Karasineklerin üremsinin kontrolü akarsular tarafından insektisitlerin hemen yıkanmasından dolayı güçtür, bu vektörün biyolojik kontrolü için kullanılan bazı yöntemler sineklerin çoğalmasına ve hastalığı bulaştırmasına da karşı kullanılabilir.

Dirofilaria immitis

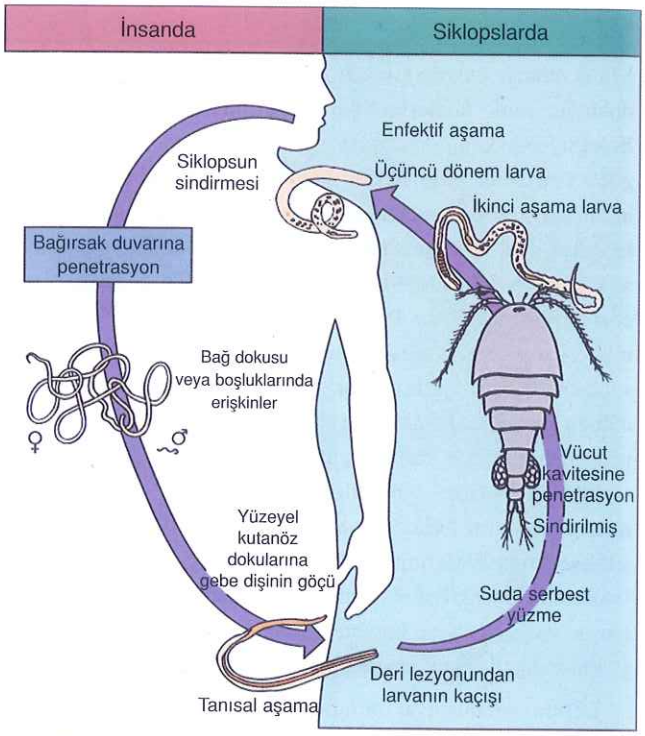
Doğal olarak köpekleri, kedileri, rakunları ve vaşakları enfekte eden ve nadiren insanlarda görülen sivrisinekler ile bulaşan filaryadır. **Köpek kalp kurdu** *D. immitis* köpeklerin kalbinde ölümcül erişkin topağı formasyonu ile kötü tanımlanır. Bu nematodlar akciğerde **para lezyonları** diye adlandırılan nodüllere neden olarak insanları da enfekte edebilir. Çok nadiren sadece bu parazitler insan kalplerinde bulunabilmektedir.

Akciğerde para lezyonu radyologlar ve cerrahlar için bir problemdir, çünkü cerrahi olarak çıkarılması gereken tümörlere benzemektedir. Unutulmamalıdır, hiçbir laboratuvar testi **dirofilariyazın** akut tanısında kullanılmamaktadır. Periferal eozinofili nadirdir ve radyolojik özelliklerle bronkojenik karsinomadan pulmoner dirofilariyazın klinisyenin ayırımı yapması zordur. Serolojik testler cerrahi girişimi engellemeye yetecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Kesin tanı torakotomi örneklerinin mikroskobik olarak incelenmesi ile parazitlerin tipik kesitlerinin görülmesiyle konur.

Filaryal enfeksiyonların bulaşmasının kontrolü sivrisinek kontrolü ve köpeklerde ivermektin ilacının proflaktik kullanımı ile yapılabilmektedir.

Drancunculus medinensis

D. medinensis'in adının anlamı "Medine'nin küçük canavarı"dır. Kızıldeniz'de İsrailli Hz Musa tarafından "ateşli yılan" şeklinde bildirilenin bu çok eski parazit enfeksiyonunun olabileceği bazı bilim adamları tarafından düşünülmektedir.



Şekil 83–20. *D. medinensis*'in yaşam döngüsü.

Fizyoloji ve Yapı

D. medinensis filaryal bir parazit değildir, fakat dünyanın birçok yerinde dokuları tutan önemli tıbbi nematoddur. Parazit taze su ve *Cyclops* türünün mikrokrustaseanına **(kopepod)** bağlı çok basit yaşamsal döngüye sahiptir (Şekil 83-20). *D. medinensis* larvaları içeren *Cyclops* türlerinin bulunduğu suyun içilmesiyle, karında larvaların serbest kalmasıyla enfeksiyon başlar. Bu larvalar sindirim kanalının duvarını delerler ve erişkin olmak için retroperitoneal alana geçerler. Bu larvalara mikrofilarya değildir ve kanda ve diğer dokularda bulunmazlar. Erkek ve dişi erişkinler çiftleşirler ve dişi döllendikten sonra genellikle ekstremitelerde olmak üzere subkutanöz dokuya gider. Döllenmiş dişi gebe haline gelince, ülsere olacak konak dokusunda kabarcık oluşturur. Ülser gelişimini tamamladığı sırada parazit ülsere doğru uterusunun bir düğümünü dışarı çıkarır. Suyla temas edince larval parazitler dış ortama salınır. Larvalar tatlı sudaki *Cyclops* türleri tarafından sindirilirler ve ta ki insanlar veya hayvanlar *Cyclops* türlerini içeren suları içene kadar enfektif halde kalırlar.

Epidemiyoloji

D. medinensis Asya'nın birçok parçasında ve ekvatoryal Afrika'da yaklaşık 10 milyon insan enfektifdir. Rezervuar konaklar enfektif *Cyclops* türlerini içeren içme suları ile temasta bulunan köpekler ve kürklü hayvanlardır.

İnsan enfeksiyonları genellikle suda kollarında, bacaklarında, ayaklarında ve dizlerinde *Cyclops* türlerine bağlı lezyonları olan

enfekte insanların bu yaralarından gebe dişi erişkinlerden atılan larvaları içeren sulara giren ve banyo yapan insanlar "basamak kuyuları" adı verilen yerlerden su içerek alırlar. İçme suyu olarak kullanılan gölcük ve durgun sular nadiren insanlar için enfeksiyon kaynağıdır.

Klinik Belirtiler

Enfeksiyonun semptomları genellikle gebe dişi larvalarını deriden serbest hale geçirmek için oluşturduğu vezikül ve ülserlere kadar görülmez. Bu genellikle enfeksiyonun ilk girişinden 1 yıl sonra ortaya çıkar. Ülserin olduğu bölgede erişkine bağlı alerjik reaksiyona bağlı eritem ve ağrıya neden olur. Dokuda yıkımla sonuçlanan ikincil bakteriyel enfeksiyona bağlı apse oluşumu, şiddetli ağrı ile inflamasyon ve deride kalınlaşma da olabilmektedir.

Eğer larva koparılıp uzaklaştırılmaya kalkışılırsa, toksik reaksiyon oluşabilir ve erişkin ölüp ve kalsifiye olursa nodul formasyonu ve alerjik reaksiyon gelişebilir. Gebe dişi bütün larvaları attıktan sonra derin dokularda gider ve orada yavaş yavaş absorbe olmakta veya bu bölgeden basit bir şekilde dışarı atılabilmektedir.

Laboratuvar Tanı

Tanı erişkinlerin dışarıya attığı larvaların suda ülserden çıkışlarının tespiti ile ve tipik ülserlerin saptanmasıyla konur. Nadiren radyolojik incelemede vücudun değişik parçalarında erişkinler görülür.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Birçok endemik alanda bir çubuğa erişkini yavaşça sararak yapılan eskiden kalma yöntem kullanılmaktadır (Şekil 83-21). Cerrahi olarak çıkarma da pratik ve hasta için kabul edilebilir yöntemdir. Çeşitli benzimidazoller inflamatuvar etki ile ya erişkinleri elimine etmesini ya da cerrahi olarak kolay çıkarılmasını sağlamasına rağmen *D. medinensis*'e karşı direkt etkili kemoterapötik ajan varlığına dair elde bir kanıt yoktur. Mebendazol ile tedavi erişkinlerin alt ekstremitelerden daha çok diğer anatomik bölgelere olan tehlikeli sapkın göçünü engellemesi ile ilişkisi vardır.

Parazitin yaşam döngüsü ve *Cyclops* türleri ile kontamine sulardan kaçınması hakkında eğitim verilmesi önemlidir. Banyo yapılan ve elbise yıkanan kuyularla içme suyu olarak kullanılanları ayırmak temeldir. Endemik bölgelerde yaşayan veya bu bölgelerde yaşayan insanlar suyu içmeden önce mutlaka kaynatmalıdır. Kimyasal ve *Cyclops*'lar ile beslenen balık kullanarak suların temizlenmesi bulaşmanın kontrolünde yararlıdır. Hızlı tanı ve olguların da tedavisi bulaşmayı sınırlamaktadır. Bu korunma uygulamaları ile drankunkuliyazın elimine edilmesinde dünya çapında çalışmalar yapılmıştır. Hastalığın dünyadaki yaygınlığı %98 azalmış olup 7 ülkede tamamen eradike edilmiştir.

Şekil 83–21. Bir çubuk yardımı ile yavaşça sarılarak ülserden *D. medinensis*'in erişkinin çıkarılması. (*Binford CH, Conner DH; Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases. Washington, DC, Armed Forces Institue of Pathology, 1976'dan.*)

Olgu Çalışması ve Sorular

Yaklaşık iki haftadır kramplı karın ağrısı, bulantı ve orta şiddette ishali olan 10 yaşında erkek çocuğu babası tarafından getirilmiştir. Gelmelerinden önceki gün, ailesi çocuğun bağırsak hareketi ile birlikte tuvalete büyük bir paraziti düşürdüğünü belirtmiştir. Ailesi paraziti görmeden önce çocuk tuvaleti temizlemiştir. Fiziksel muayenesinde kaydı değer bir bulgu yoktur. Çocukta ateş, öksürük veya döküntü yoktur ve anal kaşıntı bulunmamaktadır. Seyahat hikâyesi kaydı değer değildir. Dışkı örneklerinin incelenmesinde tanı konulmuştur.

1. İnsanlarda yerleşen intestinal parazitlerinden hangileri nematoddur?
2. Bu olguda hangi nematodlar rol alabilir? Dışkıda hangi organizma bulunur?
3. Bu parazite yakalanmak en çok ne ile kendini gösterir?
4. Otoenfeksiyon riski var mı?
5. Bu parazitin yaşam döngüsünü anlatınız.
6. Bu parazitin ekstraintestinal semptomları var mıdır? Başka tutulan organlar nelerdir ve ekstraintestinal invazyonu ne uyarır?

Kaynakça

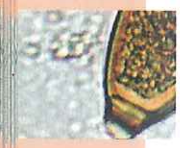
Barry M: The tail end of guinea worm - Global eradication without a drug or a vaccine. N Engl J Med 356:2561-2564, 2007.

Bruschi F, Murrell KD: New aspects of human trichinellosis: The impact of new *Trichinella* species. Postgrad Med J 78:15-22, 2002.

Cairncross S, Muller R, Zagaria N: Dracunculiasis (Guinea worm disease) and the eradication initiative. Clin Microbiol Rev 15:223-246, 2002.

Despommier D: Toxocariasis: Clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects. Clin Microbiol Rev 16:265-272, 2003.

Garcia LS: Diagnostic Medical Parasitology, 4th ed. Washington, DC, ASM Press, 2001.



Keiser PB, Nutman TB: *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 17:208-217, 2004.

Gavin PJ, Kazacos KR, Shulman ST: Baylisascariasis. Clin Microbiol Rev 18:703-718, 2005.

Hotez PJ, et al: Hookworm infection. N Engl J Med 351:799-807, 2004.

Hotez PJ, et al: Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med 357:1018-1027, 2007.

McPherson T, Nutman TB: Filarial nematodes. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Procop GW, Neafie RC: Less common helminths. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Sheorey H, Biggs BA, Traynor P: Nematodes. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Strickland GT: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

84

Trematodlar

Çeviren: Murat Hökelek

Trematodlar (**yapraksı solucanlar**) Platyhelmintler içerisinde bulunur ve genellikle düz, şişman ve yaprak biçiminde solucanlardır. Genel olarak kas yapısında iki çekmen ile donatılmışlardır: Bunlardan birisi gelişmemiş sindirim sisteminin başlangıcı olan ağız çekmeni, diğeri ise basit tutunma organı olan ventral çekmendir. Sindirim sistemi, bir boşaltım açıklığıyla birleşmeyen lateral tüplerden oluşur. Trematodların çoğu **hermafrodittir**, tek vücutta hem erkek hem dişi üreme organlarını birliktedir. Şistozomalar tek istisnadırlar, vücutları (nematodlar gibi) silindiriktir ve erkek ile dişi solucanlar ayrı bireyler olarak bulunmaktadır.

Bütün yapraksı solucanlar yaşam döngülerini tamamlamak için ara konaklara gereksinim duyarlar ve istisnasız ilk ara konaklar yumuşakçalardır (salyangozlar ve midyeler). Bu konaklarda aseksüel bir üreme döngüsü germ hücreleri çoğalması şeklindedir. Bazı trematodlar son konağa ulaşmadan ve erişkin solucana dönüşmeden önce çeşitli ikincil ara konaklara gereksinim duyarlar. Bu çeşitlilik, türlere özgü olarak ilgili bölümlerde ele alınmıştır.

Trematod yumurtaları çeperlerinin uç kısmında bulunan bir "kapak" ile donatılmıştır. **Operkulum** olarak adlandırılan bu kapak larvanın uygun yumuşakça konak bulmasına izin vermek için açılır. Şistozoma yumurtalarında operkulum bulunmaz; buna karşın, yumurta kabuğu larvayı serbest bırakmak için yarılır. Tıbbi önemi olan trematodlar Tablo 84-1'de özetlenmiştir.

Fasciolopsis buski

F. buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai, Echinostoma ilocanum ve *Gastrodiscoides hominis*'in de içinde olduğu çok sayıda intestinal trematod tanımlanmıştır. *F. buski* en büyük, en yaygın ve en önemli intestinal trematoddur. Diğer trematodlar birçok yönden (epidemiyoloji, klinik sendromlar, tedavi) *F. buski*'ye benzerler ve burada ele alınmayacaktır. Önemli olan hekimlerin farklı trematodlar arasındaki ilişkiyi tanımlamalarıdır.

Fizyoloji ve Yapı

Bu büyük bağırsak trematodunun (Şekil 84-1) tipik bir yaşam döngüsü vardır. İnsanlar su bitkilerinin (örn., denizkestanesi) kabuklarını dişleriyle soyduklarında enkiste olmuş larval evreyi (**metaserkarya**) yutarlar. Metaserkarya kabuğundan sıyrılır, yutulur ve duodenumda olgunlaşmamış form gelişir. Parazit ince bağırsak mukozasına iki muskuler çekmeniyle tutunur, erişkin forma dönüşerek kendi kendini döller. Yumurta üretimi metaserkarya ile oluşan ilk enfeksiyondan 3 ay sonra başlar. Operkulumlu yumurtalar dışkı ile suya geçerler, burada yumurta kabuğundaki kapak açılır ve suda serbestçe yüzen larva (**mirasidyum**) dışarı çıkar. Mirasidyumun ön sonlanma noktasındaki bezleri, eritici maddeler salgılar, bunlar salyangozun yumuşak dokularına penetrasyonu sağlarlar. Salyangozun dokularında mirasidyum, aseksüel germ hücre çoğalmasıyla bir dizi evre geçirerek gelişir. Salyangozdaki son evre olan serbest yüzebilen form (**serkarya**), salyangozu terk ettikten sonra su bitkilerinde enkiste olur, enfektif form olan metaserkaryaya dönüşür.

Epidemiyoloji

F. buski kendine uygun salyangoz konağın dağılımına bağlı olduğundan, yalnızca Çin, Vietnam, Tayland'da, Endonezya, Malezya ve Hindistan'ın bazı bölgelerinde bulunur. Bu endemik alanlarda domuz, köpek ve tavşan rezervuar olarak rol oynamaktadır.

Klinik Belirtiler

F. buski enfeksiyonunun belirtileri doğrudan ince bağırsaktaki parazit sayısı ile ilişkilidir. Parazitlerin ince bağırsakta tutunmaları enflamasyon, ülserasyon ve kanamaya neden olabilir. Şiddetli enfeksiyonlar, duodenal ülsere benzer şekilde karın rahatsızlığı, bunun yanı sıra ishale neden olurlar. Dışkı çok bol olabilir, giardiyaza benzer malabsorbsiyon sendromu sıklıkla görülür ve bağırsakta tıkanma oluşabilir. Aynı zamanda belirgin eozinofili de vardır. Ölüm görülebilmesine rağmen, nadirdir.

Tablo 84-1. Tıbbi Önemi Olan Trematodlar

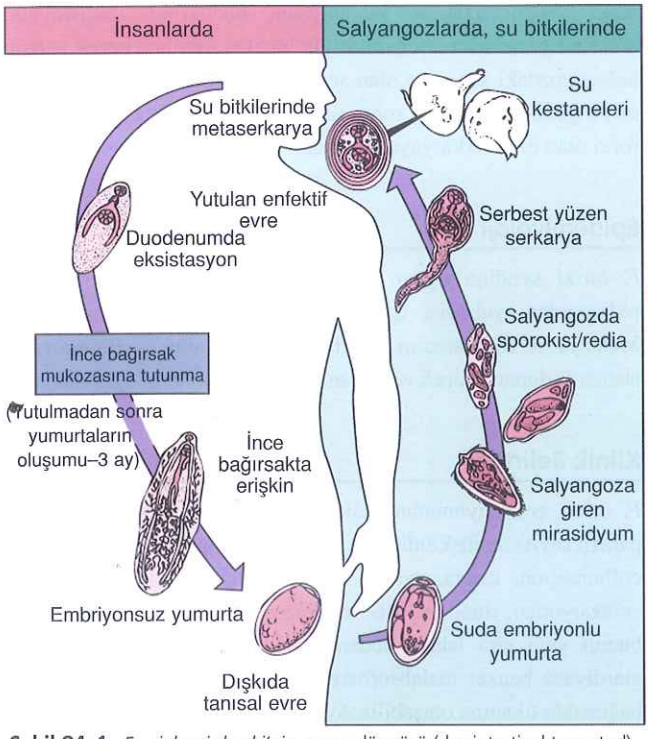
Trematod	Bilinen Adı	Ara Konak	Biyolojik Vektör	Rezervuar Konak
Fasciolopsis buski	Dev bağırsak trematodu	Salyangoz	Su bitkileri (örn., kestane)	Domuzlar, köpekler, tavşanlar, insanlar
Fasciola hepatica	Koyun karaciğer kelebeği	Salyangoz	Su bitkileri (örn., su teresi)	Koyun, sığır, insanlar
Opisthorchis (Clonorchis) sinensis	Çin karaciğer trematodu	Salyangoz, tatlı su balığı	Çiğ balık	Köpekler, kediler, insanlar
Paragonimus westermani	Akciğer trematodu	Salyangoz, tatlısu yengeçleri, kerevit	Çiğ yengeçler, kerevit	Domuzlar, maymunlar, insanlar
Schistosoma türleri	Kan trematodu	Salyangoz	Yok	Primatlar, kemirgenler, evcil hayvanlar, çiftlik hayvanları, insanlar

Laboratuvar Tanı

Dışkı incelemesi, büyük, altın renginde, safra ile boyanmış üst kısmında operkulum bulunan yumurtaları (Şekil 84–2) gösterir. *F. buski* yumurtalarının boyutları ve görünümü bir diğer karaciğer trematodu olan *F. hepatica*'ya benzerlik gösterir ve bu türlerin yumurtalarını ayırt etmek genellikle mümkün değildir. Büyük erişkin trematodlar (yaklaşık 1,5-3 cm) nadiren dışkıda ya da cerrahi olarak çıkarılmış örneklerde bulunabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tercih edilen ilaç prazikuantel, alternatif olarak ise niklozamiddir. Enfektif su bitkilerinin (özellikle su kestanesi) güvenli tüketimi konusunda eğitim, uygun sanitasyon ve insan dışkısının kontrolü hastalık sıklığını azaltır. Ayrıca, salyangoz popülasyonu molluskasidlerle bertaraf edilebilir. Enfeksiyon oluştuğunda, yayılmasını en aza indirebilmek için hemen tedaviye başlanmalıdır. Rezervuar konakların kontrolü de parazitin yayılmasını azaltır.



Şekil 84–1. *Fasciolopsis buski'nin* yaşam döngüsü (dev intestinal trematod).

Fasciola hepatica

F. hepatica, Opisthorchis sinensis, O. felineus ve *Dicrocoelium dendriticum* gibi birçok karaciğer trematodu tanımlanmıştır. Bu bölümde yalnızca *F. hepatica* ve *O. sinensis* ele alınmış ise de, diğer trematodların yumurtaları farklı coğrafi bölgelerde bulunan hastaların dışkılarında zaman zaman saptanmaktadır.

Fizyoloji ve Yapı

Çoğunlukla koyun karaciğer trematodu olarak bilinen *F. hepatica*, otçul hayvanların (özellikle koyun ve sığırların) ve insanların parazitidir. Yaşam döngüsü (Şekil 84-3) *F. buski*'ye benzer, insandaki enfeksiyon enkiste metaserkaryaları içeren su terelerinin yenmesi sonucunda oluşur. Larva formu daha sonra duodenal duvardan geçer ve periton boşluğuna göç eder, karaciğer kapsülünü deler, karaciğer parankimine doğru ilerler ve safra yollarına girerek erişkin parazite dönüşür. Enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 3-4 ay sonra, erişkin parazitler, dışkı incelemesinde görülen, *F. buski*'nin yumurtalarıyla aynı görünümde kapaklı yumurtalar üretmeye başlar.

Epidemiyoloji

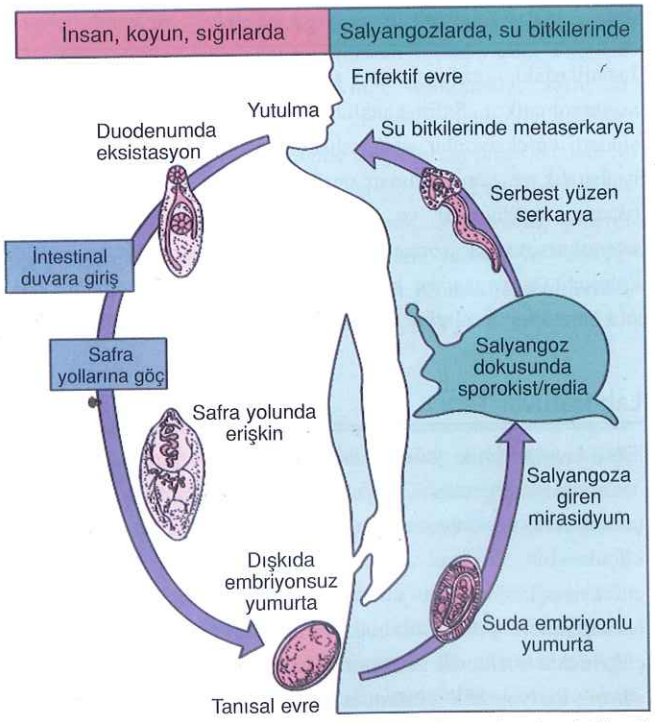
Enfeksiyonlar tüm dünyada koyun yetiştiriciliği yapılan ve ara konak olarak uygun salyangozların bulunduğu bölgelerden bildirilmiştir. Bu bölgeler içerisinde eski Sovyetler Birliği, Japonya, Mısır ve birçok Latin Amerika ülkeleri yer almaktadır. Salgınlar, doğrudan enfekte otçul hayvanların bulunduğu

Şekil 84–2. *Fasciolopsis buski* yumurtası, 130-150 µm boyunda ve 65-90 µm eninde, arkasında ince operkulumu mevcut.

bölgelerde, insanların kontamine su teresi tüketimi ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde insan enfeksiyonları nadirdir, ancak endemik bölgelere seyahat etmiş yolcularda tanısı tam olarak konulmuş bazı olgular bildirilmiştir.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 84-1)

Larval formun karaciğerden göçü, dokuda irritasyon, hassasiyet ve hepatomegali oluşturur. Sağ üst kadranda ağrı, titreme, ateş ve belirgin eozinofili sıklıkla gözlenir. Parazitler safra yollarına yerleştiğinde, oluşturdukları mekanik irritasyon ve toksik salgıları, hepatite, epitelyum dokusunda hiperplaziye ve safra yollarında tıkanmaya neden olur. Bazı parazitler safra yollarında aşınmış alanlara penetre olur ve karaciğeri istila ederler, nekrotik odaklar meydana getirirler, bu durum **karaciğer çürümesi** olarak adlandırılmaktadır. Şiddetli enfeksiyonlarda, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar oluşabilir ve portal siroz sık görülür.



Şekil 84–3. *Fasciola hepatica*'nın yaşam döngüsü (koyun karaciğer kelebeği)

Laboratuvar Tanı

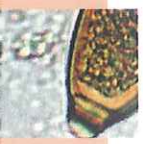
Dışkı incelemesinde saptanan kapaklı yumurtalar *F. buski* yumurtalarından ayırt edilemez. Kesin tanımlamanın yapılamaması, her iki enfeksiyonun tedavisinin farklı olması nedeniyle tedavide sorun oluşturmaktadır. *F. buski* prazikuantel tedavisine olumlu yanıt verirken, *F. hepatica* yanıt vermemektedir. Kesin tanımlama yapılmak istendiğinde, hastanın safra örneğinden inceleme yapılarak tür ayrımı yapılır; eğer safrada yumurtalar bulunuyorsa, *F. hepatica*, bulunmuyorsa ince bağırsaklar ile sınırlı olan *F. buski*'dir. Enfekte koyun ya da sığır karaciğeri yemiş olan hastalarda dışkı örneklerinde yumurtalar görülebilir. Bu yalancı parazitlik bulgusu hastanın karaciğer yemekten kaçınması ve sonrasında dışkının yeniden kontrol edilmesi ile kanıtlanabilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

F. buski'nin aksine, *F. hepatica* prazikuantele kötü yanıt verir. Tedavide bithionol veya benzimidazol bileşiği olan triklabendazol etkili bulunmuştur. Koruyucu önlemler *F. buski* kontrolü için olanlara benzerdir; koyun ve sığırların yoğun olduğu bölgelerde yaşayan insanlar özellikle çiğ su tereleri ve su bitkileri yemekten kaçınmalıdırlar.

Klinik Olgu 84–1. Fasyoliyaz

Echenique Elizondo ve ark. (JOP 6:36 39, 2005) karaciğer trematodu olan *Fasciola hepatica*'ya bağlı bir akut pankreatit olgusu tanımlamışlardır. 31 yaşındaki kadın hasta ani başlangıçlı bulantı ve üst karın ağrısı nedeniyle hastaneye başvurdu. Hasta bu yakınmaları dışında sağlıklıydı ve öyküsünde uyuşturucu, alkol alımı, safra taşı hastalığı, karın travması veya cerrahi müdahale yoktu. Fizik muayenesinde, epigastrik bölgede belirgin hassasiyet ve hipoaktif barsak sesleri vardı. Serum biyokimyasında pankreatik enzimler (amilaz, lipaz, pankreatik fosfolipaz A2 ve elastaz) yüksek bulundu. Beyaz küresi ile birlikte alkalen fosfataz ve bilirubin de yüksekti. Serum kan üre nitrojen, kreatinin, LDH ve kalsiyum normaldi. Abdominal ultrasonografi ve BT'de pankreasta diffüz genişleme saptandı ve kolanjiyogramda dilatasyon ve safra yollarında çok sayıda dolum defekti görüldü. Endoskopik sfinkterotomi yapılmasıyla çok sayıda trematod çıkarıldı ve bunların *F. hepatica* olduğu belirlendi. Hasta triklabendazol (10 mg/kg tek doz) ile tedavi edildi. İzleminde kan biyokimyası normal bulundu ve işlem sonrasında 2 yıl boyunca hastalığa ilişkin hiçbir kanıt saptanmadı.



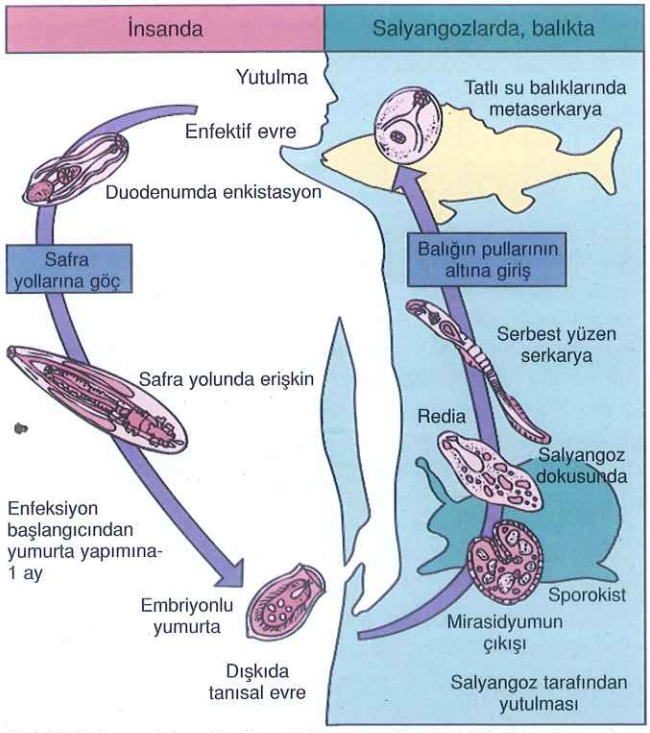
Opisthorchis sinensis

Fizyoloji ve Yapı

O. sinensis, daha eski kaynaklardaki diğer adıyla *Clonorchis sinensis*, sıklıkla **Çin karaciğer trematodu** olarak adlandırılır. Şekil 84-4'te iki ara konağının yer aldığı yaşam döngüsü tanımlanmaktadır. Bu trematodun yaşam döngüsü, diğer trematodların yaşam döngülerinden yumurtaların salyangoz tarafından yenmesi ve daha sonra salyangozun yumuşak dokularında üremeye başlamasıyla ayrılmaktadır. *O. sinensis*, aynı zamanda serkaryanın enkiste olduğu ve enfektif metserkaryanın içerisinde geliştiği ikinci bir ara konağa, tatlı su balığına gereksinim duymaktadır. Metaserkarya içeren tatlı su balığı yenildiğinde, trematod ilk önce duodenumda gelişir ve daha sonra safra kanallarına göç eder, orada erişkin hale gelir. Erişkin parazit kendi kendine döllenir ve yumurta üretmeye başlar. *O.sinensis*, safra yollarında 50 yıl kadar yaşayabilir ve günde yaklaşık 2.000 yumurta üretebilir. Bu yumurtalar dışkı ile atılır ve salyangozlar tarafından yenilerek döngü yeniden başlatılır.

Epidemiyoloji

O. sinensis, Çin, Japonya, Kore ve Vietnam'da bulunmaktadır ve bu bölgelerde yaklaşık 19 milyon kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyon en sık Asya göçmenlerinde görülmektedir ve canlı metaserkaryaları içeren pişmemiş, salamura yapılmış, tütsülenmiş ve kurutulmuş tatlı su balıklarının tüketilmesiyle geçebilmektedir. Köpekler, kediler ve balıkla beslene memeliler de rezervuar konak olabilirler.



Şekil 84–4. *Opisthorchis sinensis*'in yaşam döngüsü (Çin karaciğer trematodu)

Klinik Olgu 84–2. *Clonorchis (Opistorchis) sinensis*'in Neden Olduğu Kolanjit

Stunell ve ark. (Eur Radiol 16:2612-2614, 2006) tarafından tanımlanan bir olguda, yerel acil polikliniğine başvuran 34 yaşında Asyalı bir kadında 2 gündür devam eden sağ üst kadran ağrısı, ateş ve sertlik vardı. Hasta 18 ay önce Asya'dan İrlanda'ya göç etmişti ve öyküsünde 3 yılı aşkın zamandır üst karın bölgesinde aralıklı olarak ağrısı mevcuttu. Fizik muayenesinde akut hastalık gibi görünüyordu, dokunmakla cilt nemli ve soğuktu. Hastada ateş, taşikardi ve orta düzeyde skleral ikter mevcuttu. Karnında sağ üst kadranda hassasiyet saptandı. Rutin hematolojik ve biyokimyasal testlerde, belirgin lökositoz ve tıkanmaya bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu bulguları ortaya çıktı. Kontrastı batın BT'sinde, karaciğerin sağ lobunda intrahepatik safra yollarında multipl, oval opasitelere ait bulgular görüldü. Karaciğer parankiminin diğer kısımları normal görünüyordu. Hasta stabilize olduğunda biliyer sisteme olan basının ortadan kaldırılması için endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) uygulandı. ERCP, intra ve ekstrahepatik safra yollarında genişlemeyle birlikte multipl dolma defektleri ve yapılarını ortaya çıkardı. *Clonorchis (Opisthorchis) sinensis* yumurta ve erişkin formlarının varlığının doğrulanması için dışkı örneği gönderildi. Hasta ilaç tedavisiyle (prazikuantel) iyileşti ve tedaviden 30 gün sonra dışkı örneklerinde parazit negatifti. Bu olgu 84-1 deki olguda olduğu gibi karaciğer trematod enfeksiyonlarının çeşitli komplikasyonlarını göstermektedir. Özellikle prazikuantel, doğu kökenli karaciğer trematodları *(Clonorchis sinensis)* için tedavide ilk seçilecek ilaçtır, buna karşın triklabendazol, fasyoliyaz tedavisi için kullanılan bir ilaçtır, dolayısıyla karaciğer tematodlarının epidemiyolojik öyküsü ve ayırıcı tanısının önemlidir.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 84-2)

İnsanlardaki enfeksiyon genellikle orta düzeyde ve asemptomatiktir. Safra kanallarında çok sayıda parazitle oluşan şiddetli enfeksiyonlar, ateş, ishal, epigastrik ağrı, hepatomegali, iştahsızlık ve zaman zaman sarılığa neden olur. Safra yollarında tıkanma görülebilir ve kronik enfeksiyon safra yollarında adenokarsinomla sonuçlanabilir. Safra kesesine invazyonu kolesistit, safra taşı ve bozulmuş karaciğer fonksiyonunun yanı sıra karaciğer apselerine neden olabilir.

Laboratuvar Tanı

Tanı karakteristik yumurtaların dışkıda görülmesiyle konur. Yumurtaların boyutları 27-35 x 12-19 µm arasındadır, dışa doğru çıkmış operkulum ile karakterizedir ve arka (aboperkuler) kutupta küçük bir boğum bulunmaktadır (Şekil 84-5). Hafif enfeksiyonlarda dışkı ya da duodenal sıvının incelemesinin tekrarlanması gerekli olabilir. Akut semptomatik enfeksiyonda çoğunlukla eozinofili ve serum alkalen fosfataz düzeyinde artma vardır. Radyografik görüntüleme yöntemleri safra yollarındaki anormallikleri saptayabilir.

Şekil 84–5. *Opisthorchis sinensis* yumurtaları. Bu oval şekildeki yumurtalar küçüktür (27-35 µm boyunda ve 12-19 µm eninde) ve sarımsı kahverengi görünüme sahiptir, kalın kabuklu bir çıkıntı şeklindeki operkulum bir uçtadır, küçük boğum ise diğer uçtadır. *(Marler LM. et al: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images. 2003'ten alınmıştır.)*

Tedavi, Korunma ve Kontrol

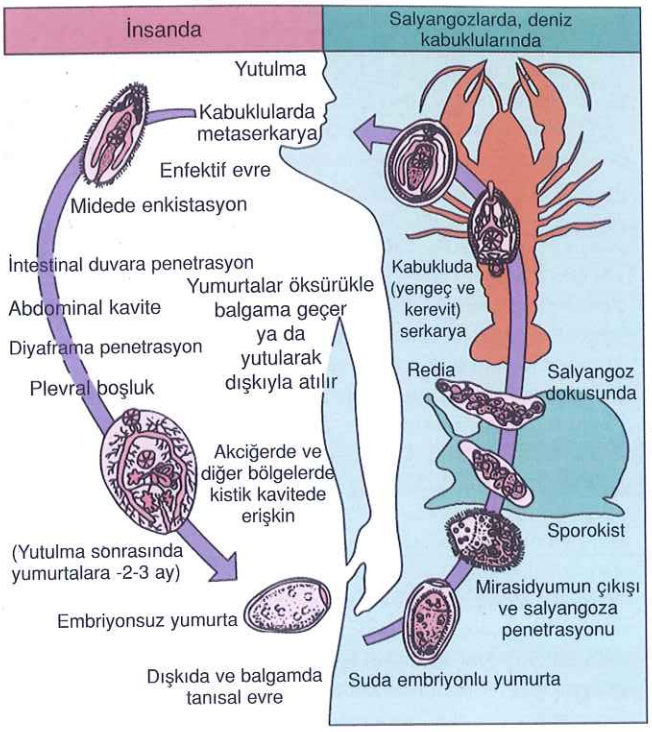
İlk seçilecek ilaç prazikuanteldir. Enfeksiyondan tam olarak korunmak için pişmemiş balık yememek ve uygun sanitasyon önlemleriyle insan, köpek, kedi dışkılarını yeterli ölçüde korunmuş alanlara aktarmak önemlidir, böylece ara konaklar olan salyangoz ve balıkları içeren sular kontamine olamazlar.

Paragonimus westermani

Akciğer yapraksı solucanı olan *P. westermani*, insanları ve birçok diğer hayvanları enfekte eden birkaç *Paragonimus* türünden birisidir. Şekil 84-6'da yumurtadan salyangoza ve enfektif metaserkaryaya kadar trematodun ailesel yaşam döngüsü görülmektedir. Enfektif evre ikinci arakonakta, tatlı su yengeçlerinin ve kerevitlerin kas ve solungaçlarında görülür. Enfekte yiyecekleri yiyen insanlarda larva formu midede çıkar ve sonrasında intestinal duvarı doğrudan geçerek karın boşluğuna geçer. Daha sonra diyaframdan geçerek, son olarak plevral boşluğa ulaşır. Erişkin parazitler akciğerlere yerleşir ve yumurta üretmeye başlar. Yumurtalar rüptüre olan bronşiollerden serbest kalır ve balgamda ya da eğer yutulursa dışkıda görülür.

Epidemiyoloji

Paragonimiyaz Asya, Afrika, Hindistan ve Latin Amerika'da birçok ülkede görülür. Güneydoğu Asya göçmenlerinde görülebilir. Enfeksiyonun prevalansı pişmemiş tatlı su balıkları ve kerevitlerin tüketilmesiyle doğrudan ilişkilidir. Yaklaşık olarak 3 milyon hastanın bu akciğer trematoduyla enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Endonezya göçmenlerinin %1 kadarı *P. westermani* ile enfektedir. Kıyı kenarlarında beslenen çok çeşitli hayvanlar (örn., yaban domuzları, evcil domuzlar ve maymunlar) rezervuar konaklardır



Şekil 84–6. *Paragonimus westermani*'nin yaşam döngüsü (Akciğer trematodu)

ve bazı insan enfeksiyonları, bu rezervuar konakların göç eden larval formlarını içeren etlerinin yenmesi sonucunda oluşur. Amerika Birleşik Devletleri için endemik insan enfeksiyonlarına neden olan ilişkili tür *P. kellicotti*'dir, ABD'nin doğu ve ortabatı sularında yaşayan yengeç ve kerevitlerde bulunur.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 84-3)

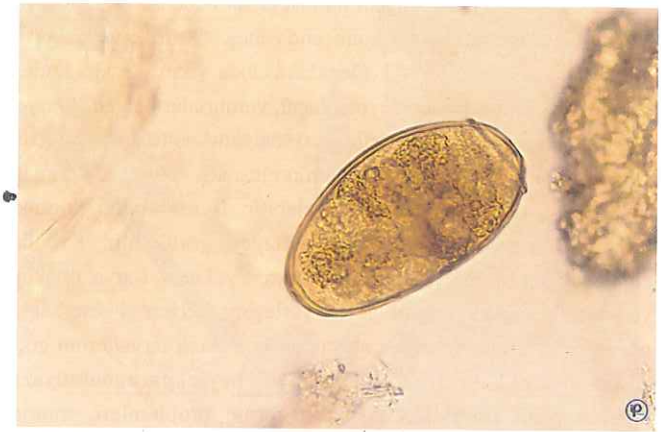
Paragonimiyazın klinik görünümü, larva formunun dokulardan geçişi ya da erişkin formun akciğer ve diğer anormal bölgelere yerleşimi sonucu oluşabilir. Hastalığın başlangıcı larvanın göç etme dönemine rastlar ve ateş, titreme, yüksek eozinofili ile birliktedir. Akciğerdeki erişkin parazitler ilk önce bir enflamatuar reaksiyon oluşturur bunun sonucunda ateş, öksürük ve balgam miktarında artış görülür. Akciğer dokusunda yıkım ilerlediğinde, parazitlerin etrafında kavitasyon oluşur, yumurtaları içeren balgam kan rengi ve koyu bir hale gelir (paslı balgam) ve hastalar şiddetli göğüs ağrısına maruz kalır. Kavitenin oluşması sonucunda ikincil bakteriyel enfeksiyon meydana gelebilir. Nefes darlığı, kronik bronşit, bronşektazi ve plevral efüzyon görülebilir. Kronik enfeksiyonlar akciğer dokusunda fibrozise yol açar. Larva, erişkin ve yumurtaların ektopik bölgelere yerleşimi, yerleştiği yere bağlı olarak ciddi klinik belirtiler oluşturabilir. Parazit larvalarının göç ederek omurilik ve beyine yerleşmesi, **beyin paragonimiyazı** denilen ciddi nörolojik hastalık (görme problemleri, motor yetmezlik ve konvülzyon) ile sonuçlanabilir. Göç ve enfeksiyon cilt altı bölgelerde, karın boşluğunda ve karaciğerde de ortaya çıkabilir.

Klinik Olgu 84–3. Paragonimiyaz

Singh ve ark. (Indian J Med Microbiol 23:131-134, 2005) akciğer tüberkülozunu taklit eden plöropulmonar bir paragonimiyaz olgusu tanımlamışlardır. Hasta 21 yaşında bir erkekti, hastaneye progressif dispne, 1 aydır süren baş ağrısı, ateş, öksürükle hemoptizi, yorgunluk, yan ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybın yakınmalarıyla yatırıldı. Hastanın klinik iyileşme olmaksızın 6 ay süreyle antitüberküloz tedavi öyküsü vardı. Yatışından 2 ay önce, 3 adet çiğ yengeç yemesi sonrasında 3 gün süren sulu ishali olmuştu. Hastaneye yattığında kaşektik görünümdeydi ve ateşi yoktu. Perküsyonda bilateral matite vardı ve göğüsün alt üçte ikisinde solunum sesleri kaybolmuştu. Hasta anemikti, lenfadenpati, siyanoz ve sarılığı olmaksızın çomak parmağı mevcuttu. Akciğer grafisinde bilateral plevral efüzyon görüldü ve BT ile de doğrulandı. Ultrasonografi eşliğinde sağ akciğerden yapılan torasentezde, yaklaşık 200 ml sarımsı renkte sıvı elde edildi. Bu sıvı eksudatif nitelikteydi ve %91'i eozinofil olmak üzere ml'de 2.700 lökosit içeriyordu. Gram boyama, bakteri ve mantar kültürü negatif bulundu. Balgam yaymasında *Paragonimus westermani* enfeksiyonuyla uyumlu, sarımsı kapaklı yumurtalar saptandı. Hasta prazikuantel ile 3 günlük tedaviye alındı ve tedaviye yanıt iyi oldu. Özellikle, sağ taraftaki plevral efüzyon, torasentez ve prazikuantel tedavisi sonrasında tekrarlamadı. Bu olgu, paragonimiyaz ve tüberkülozun her ikisinin de endemik enfeksiyon oluşturduğu bölgelerde, plöropulmoner sorunların etiyolojik ayırıcı tanısındaki önemi açısından vurgulanmıştır.

Laboratuvar Tanı

Balgam ve dışkı incelemesinde altın-kahverengi, kapaklı yumurtalar saptanır (Şekil 84-7). Plevral efüzyon varlığında yumurtaların saptanması açısından mutlaka incelenmelidir. Göğüs röntgeni sıklıkla infiltrasyonu, nodüler kistleri ve plevral efüzyonu gösterir. Belirgin eozinofili sıktır. Referans laboratuvarlarında bulunan serolojik testler, özellikle akciğer dışında yerleşimli (örn., santral sinir sistemi) olgularda tanıya yardımcı olabilir.



Şekil 84–7. *Paragonimus westermani* yumurtaları. Büyük oval yumurtalar (80-120 µm boyunda ve 45-70 µm eninde) kalın, sarımsı-kahverengi kabuklu ve belirgin kapaklıdır. *(Marler LN. et al: Parasitology CD-ROM. Indiana Pathology Images. 2003'ten alınmıştır.)*

Tedavi, Korunma ve Kontrol

İlk seçilecek ilaç triklabendazoldür; prazikuantel alternatif ilaçtır. Endemik bölgelerde bulunan pişmemiş tatlı su yengeçleri ve kerevitlerinin tüketimi konusunda eğitim önemlidir. Yengeçleri ve kerevitleri salamura yapma, şaraba batırma gibi işlemler enfektif metaserkarya evresini öldürmez. Uygun sanitasyon ve insan dışkı atıklarının kontrolü önemlidir.

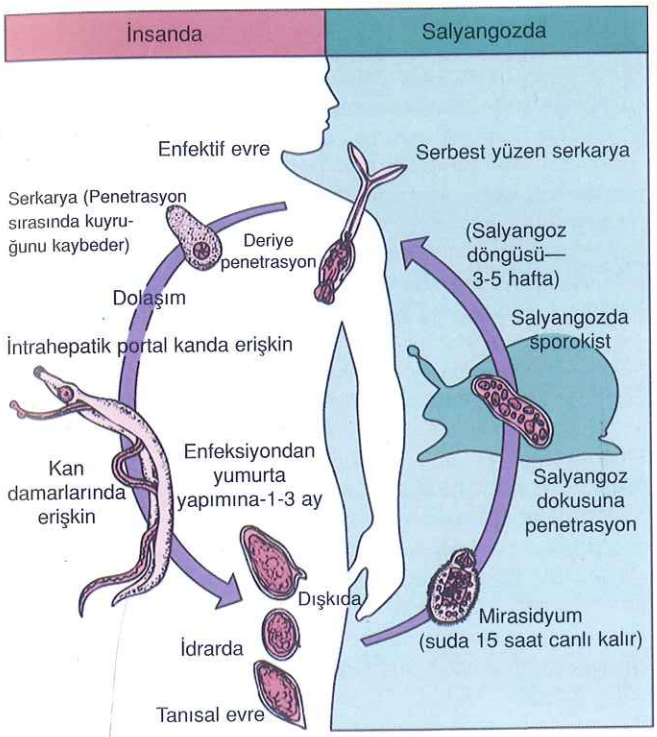
Şistozomlar

Şistozomiyaz tropikal bölgelerde bulunan önemli bir paraziter enfeksiyondur, dünya üzerinde yaklaşık 200 milyon kişi enfektedir. İnsanlarla ilişkili en sık hastalık oluşturan üç şistozom türü; *Schistosoma mansoni, S. japonicum* ve *S. haematobium*'dur. Bunların tümü **şistozomiyaz** denilen hastalığı yaparlar, hastalık aynı zamanda **bilhariyaz** ya da **salyangoz ateşi** olarak da bilinir. Daha önce belirtildiği gibi şistozomlar diğer trematodlardan farklıdır: hermafrodit olan diğerlerinin aksine erkek ve dişileri vardır ve yumurtaları kapaksızdır. Bunlar aynı zamanda zorunlu damar içi parazitlerdir ve vücut boşluklarında, kanallarda, diğer dokularda bulunmaz. Enfektif formlar salyangozdan çıkan ve deriyi delen **serkarya**lardır, bunlar diğer trematodlardan farklı olarak yenilen bitkilerde, balıklarda ve kabuklularda bulunmaz.

Şekil 84-8 farklı şistozoma türlerinin yaşam döngüsünü göstermektedir. Enfeksiyon, tatlı sularda serbestçe yüzen, kuyruklu serkaryanın sağlam deriden girerek dolaşıma geçmesiyle başlar, intrahepatik portal dolaşımda (*S. mansoni* ve *S. japonicum*) ya da mesane, prostat, rektal, uterus pleksus ve venlerinde (*S. haematobium)* gelişir. Dişi uzun, ince, silindirik vücuda sahip olmasına karşın, daha kısa olan, silindirik görünen erkek gerçekte düz bir vücut yapısına sahiptir. Bu silindirik görünüm, jinekoforal kanal olarak adlandırılan, dişilerin döllenmek için yerleştiği, vücut yüzeyinin katlanmasıyla oluşmuş oluk nedeniyle ortaya çıkmıştır. Her iki cinste de, trematodlara özgün ağız ve karın çekmenleri ile gelişmemiş bir sindirim sistemi vardır.

Parazit portal dolaşım içerisinde geliştiği sırada, konak direncine karşı olağanüstü bir korunma oluşturur. Parazitler yüzeylerini, konağın kendisi olarak tanımladığı maddelerle kaplar; bu nedenle kan damarları içerisinde bulunmalarına karşın çok az bir konak yanıtı vardır. Bu koruyucu mekanizma, 20-30 yıl ya da daha fazla sürebilen kronik enfeksiyonu açıklar.

Portal vende gelişimin tamamlanmasından sonra, erkek ve dişi erişkin parazitler çiftleşirler ve son yerleşim yerlerine göç ederler, burada döllenme ve yumurta üretimi başlar. *S. mansoni* ve *S. japonicum* mezenterik venlerde bulunur ve intestinal şistozomiyaz yaparlar; *S. haematobium* mesane venleri civarına yerleşir ve veziküler şistozomiyaza neden olurlar. Kendi yerleşim yerleri olan



Şekil 84–8. Şistozomların yaşam döngüsü.

venüllere ulaştıklarında, parazitler yumurtlama işlevine başlarlar, 4-35 yıl boyunca günde 300-3.000 yumurta üretebilirler. Erişkin parazitlere oluşan konak immün cevabının minimal düzeyde olmasına karşın, yumurtalar, mononükleer-polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ve mikroapselerle şekillenen yoğun bir enflamatuvar reaksiyon oluştururlar. Buna ek olarak, yumurtalardaki larvaların ürettiği enzimler dokudaki yıkıma yardımcı olur, yumurtaların mukozayı aşarak bağırsak ve mesane lümeni içerisine geçmesine olanak verir. Yumurtalar buradan sırasıyla dışkı ve idrardan dış ortama geçerler.

Yumurtalar tatlı sulara ulaştığında çabucak açılır, içerisinden hareketli **mirasidyumlar** çıkar. Daha sonra mirasidyumlar uygun arakonaklar olan salyangozlara yerleşir, burada binlerce enfeksiyöz serkarya gelişir. Serbestçe yüzebilen serkaryalar suya salınır, bunlar insanlar ve diğer memeliler için doğrudan enfeksiyon oluşturan formlardır.

Enfeksiyon insan şistozomiyazisin üç türünde de benzerdir, hastalık birincil olarak yumurtalara karşı oluşan konak immün cevabı sonucu oluşur. En erken işaret ve belirti, deriden geçen serkaryaların penetrasyonu nedeniyle ortaya çıkar. Parazit antijenlerine karşı oluşan erken ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu, yoğun bir kaşıntılı papüler deri lezyonu ile sonuçlanır.

Yumurta üretiminin başlaması, **Katayama sendromu** olarak bilinen semptomlar kompleksiyle sonuçlanır, bu sendrom ateş, titreme, öksürük, ürtiker, artralji, lenfadenopati, splenomegali ve karın ağrısı ile karakterizedir. Bu sendrom tipik olarak etkenle ilk karşılaşmadan 1-2 ay sonra görülür ve 3 ay ya da daha fazla devam edebilir. Bu durumun, parazit antijenlerinin yoğun olarak salgılanması ile sonrasında oluşan immün kompleks sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Eşlik eden laboratuvar bulguları içerisinde, lökositoz, eozinofili ve poliklonal gammopati vardır.

Şistozomiyazın daha kronik ve belirgin evresinin oluşumu, çeşitli dokularda yumurtaların bulunması, bunu sonucu olarak granuloma ve fibrozisin gelişmesi nedeniyledir. Dokularda kalan yumurtalar yoğun enflamasyona ve skara neden olur, klinik belirtiler yumurtaların sayısı ve yerleşimiyle doğrudan ilişkilidir.

Hastalık ve epidemiyolojilerdeki bazı yönlerden farklılıklar bulunması nedeniyle, bu parazitler ayrı türler olarak ele alınmıştır.

Schistosoma mansoni

Fizyoloji ve Yapı

S. mansoni, genellikle inen kolonun yakınındaki inferior mezenterik venlerin küçük dallarında yerleşir. Bu şistozom türü yumurtalarının karakteristik görünümüyle ayırt edilebilir (Şekil 84-9, 84-11). *S. mansoni* yumurtaları oval, keskin bir yan dikene sahiptir ve ölçüleri 115-175 x 45-70 µm arasındadır (Bkz. Şekil 84-9).

Epidemiyoloji

Değişik şistozom türlerinin coğrafi dağılımı, uygun bir salyangoz konağın bulunmasına bağlıdır. *S. mansoni* şistozoma türlerinin en yaygın olanıdır ve Afrika, Suudi Arabistan ve Madagaskar'da endemiktir. Ayrıca batı yarımkürede de, özellikle Brezilya, Surinam, Venezüella, Batı Hint Adaları'nın bir bölümü ve Porto Riko'da bulunmaktadır. Bu bölgelerden kaynaklanan olgular

Şekil 84–9. *Schistosoma mansoni* yumurtası. Bu yumurtalar 115-175 µm boyunda ve 45-70 µm enindedir, mirasidyum içerirler, kapalı ince bir kabukları vardır, yan tarafında dikene sahiptirler.

Şekil 84–10. *Schistosoma japonicum* yumurtası. Bu yumurtalar *Schistosoma mansoni* yumurtalarından daha küçüktür (70-100 µm boyunda ve 55-65 µm eninde) ve pek fark edilmeyen bir dikene sahiptirler. *(Marler LM, et al: Parasitology CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2003'ten alınmıştır.)*

Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunabilmektedir. Bu bölgelerin tümünde primatlar, marsupialler ve rodentler gibi rezervuar konaklar da vardır. Şistozomiyazın ekonomik gelişmişlikle ilişkili bir hastalık olduğu düşünülebilir; çöllerde ve tropikal alanlarda büyük arazi sulama projelerinin geliştirilmesi, daha önce hastalığın bulunmadığı alanlara enfekte insan ve salyangozların yayılmasıyla sonuçlanmıştır.

Klinik Olgu 84–4. Şistozomiyaz

Ferrari (Medicine [Baltimore] 78:176-190, 1999) 18 yaşında Brezilya'lı bir erkek hastada *Schistosoma mansoni*'nin neden olduğu bir nöroşistozomiyaz olgusu tanımlamıştır. Hasta hastaneye son dönemde gelişen parapleji nedeniyle yatırıldı. Yatışından 33 gün öncesine kadar sağlıklıydı, o dönemde sırtın alt kısmında başlayan progressif ağrı alt ekstremitelere yayıldı. Bu süreçte hasta başka hastanelerde 3 kez incelendi, çekilen alt toraks grafisinde lomber ve sakral omurga normaldi. Antienflamatuvar ilaçlar aldı, yalnızca semptomlarda geçici rahatlama oldu. Ağrının başlamasından 4 hafta sonra hastada impotans, dışkı ve idrar retansiyonu ve parapleji ile hastalık akut bir şekilde ilerledi. Bu dönemde ağrı kayboldu, bunun yerine alt ekstremitelerde his kaybı oluştu. Hastanede yattığı esnada şistozomal enfeksiyona maruz kaldığı öyküsünden anlaşıldı. Nörolojik muayenede flask parapleji, T11 düzeyinin altında belirgin duyu kaybı, yüzeyel ve derin reflekslerin kaybı saptandı. BOS incelemesinde 84 lökosit/mm^3 (%98 lenfosit, %2 eozinofil) ve 1 eritrosit, 82 mg/dL total protein ve 61 mg/dL glukoz vardı. Myelografi, BT myelografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) konusta hafif bir genişleme gösterdi. Nöroşistozomiyaz tanısı, yapılan rektal mukozal biyopside canlı ve ölü *S.mansoni* yumurtalarının gösterilmesiyle doğrulandı. *S. mansoni* yumurtalarının antijenlerine karşı oluşan BOS'taki IgG konsantrasyonu ELISA ile ölçüldü, 1,53 µg/ml olarak saptandı. Hasta prednizon ve prazikuantel ile tedavi edildi. Tedaviye rağmen, 7 ay sonrasına kadar hastanın durumunda değişiklik olmadı. *S. mansoni* şistozomal myeloradikülopatinin (SMR) tüm dünyada en sık bildirilen nedenidir. SMR şistozomiyazisin en şiddetli formları arasındadır ve prognoz büyük ölçüde erken tanı ve tedaviye bağlıdır.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 84-4)

Daha önce de belirtildiği gibi, sağlam deriden serkarya penetrasyonu sonucu, alerjik reaksiyonla seyreden dermatit, kaşıntı ve ödem görülebilir. Akciğere göç eden parazitler öksürüğe neden olabilir, karaciğere yerleştiğinde hepatit görülebilir.

Şekil 84–11. *Schistosoma haematobium* yumurtası. Bu yumurtanın boyutu *S. mansoni* yumurtasına benzer, ancak terminal bir dikenin varlığı ile ayrılabilir.

S. mansoni ile oluşan enfeksiyon hepatik ve intestinal anormalliklere neden olabilir. Parazitler mezenterik venlere yerleştiğinde yumurta yaymaya başlarlar, ateş, kırgınlık, karın ağrısı ve karaciğerde hassasiyet gözlemlenebilir. Yumurtaların bağırsak mukozasına yerleşmesi enflamasyon ve bağırsak duvarında incelmeyle birlikte karın ağrısı, ishal ve dışkıda kan bulunması ile sonuçlanır. Yumurtalar portal venle karaciğere taşınabilir, burada oluşan enflamasyon periportal fibrozise, sonuçta portal hipertansiyona ve bununla ilişkili belirtilere yol açabilir.

S. mansoni ile oluşan kronik enfeksiyon dramatik bir hepatomegaliyle, peritoneal boşlukta büyük miktarda asitik sıvı birikmesine neden olur. Gros incelemede karaciğer beyaz granülomlarla kaplanmıştır (psödotuberküller). *S. mansoni* yumurtaları primer olarak bağırsağa yerleşmesine rağmen, yumurtalar omurilik, akciğerler ve diğer bölgelerde de görülebilir. Her yerleşim bölgesinde benzer bir fibrotik süreç oluşur. Yumurtalar omurilik ve beyine yerleşirlerse ciddi nörolojik sorunlar oluşabilir. *S. mansoni*'nin neden olduğu ölümcül şistozomiyazda, fibröz doku, karaciğerdeki yumurtalara reaksiyon, portal ven etrafında gözle görülebilen kalın bir tabaka vardır (**"Çamur pipo sapı tipi fibrozis"**).

Laboratuvar Tanı

Şistozomiyaz tanısı genellikle karakteristik yumurtaların dışkıda gösterilmesiyle konur. Dışkı incelemesi büyük, altın renginde, yan kısmında sivri dikeni bulunan yumurtaları gösterir (Bkz. Şekil 84-9). Hafif enfeksiyonlarda konsantrasyon tekniklerinin kullanılması gerekli olabilir. Rektal biyopsi yapıldığında, klinisyen rektal damarlarda parazit tarafından yumurta parçalarını görebilir. Dışkıda atılan yumurtaların sayımı, enfeksiyonun şiddetini tahmin etmede ve tedaviye cevabın takibinde kullanışlı bir yöntemdir. Serolojik testler de kullanılabilir, ancak bunlar yalnızca yaygın epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaktadır. Evreye özgün antijen kullanılarak geliştirilen daha yeni testler aktif enfeksiyonu inaktif olandan ayırmaya olanak verebilir, bu nedenle klinik uygulamada yararı daha fazladır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

İlk seçilecek ilaç prazikuanteldir, oksamnikuin alternatif ilaçtır. Antihelmintik tedavi yumurta üretimini ortadan kaldırabilir, ancak dokularda biriken yumurtaların neden olduğu lezyonlarda etkin değildir. **Şistozomal dermatit** ve Katayama sendromu antihistaminik ve kortikosteroidlerin verilmesiyle tedavi edilebilir. Bu parazitlerin yaşam döngüleriyle ilgili eğitim ve salyangozların molluskasidlerle kontrolü gereklidir. Sanitasyonun iyileştirilmesi ve insan dışkı atıklarının kontrolü kritik önlemlerdir. Tek günlük yoğun tedavi pratik olabilir ve gelecekte bir aşı geliştirilmesi söz konusu olabilir.

Schistosoma japonicum

Fizyoloji ve Yapı

S. japonicum ince bağırsakların çevresindeki superior mezenterik venlerin dallarında ve inferior mezenterik venlerde yerleşir. *S. japonicum* yumurtaları (Bkz. Şekil 84-10) daha küçüktür, hemen hemen küreseldir ve küçük bir dikene sahiptir. Bu yumurtalar *S. mansoni* ve *S. haematobium* yumurtalarından çok daha fazla sayıda üretilir. Bu yumurtaların boyut, biçim ve çok sayıda olmalarından dolayı, vücutta daha fazla bölgeye (karaciğer, akciğer, beyin) taşınırlar. Birkaç erişkin *S. japonicum* ile oluşan enfeksiyon, benzer sayıdaki *S. mansoni* ya da *S. haematobium* tarafından oluşturulan enfeksiyondan daha şiddetli olabilir.

Epidemiyoloji

Bu **Doğu kökenli kan trematodu** yalnızca Çin, Japonya, Filipinler ve Endonezya'nın Sulawesi adalarında bulunur. Epidemiyolojik problemler, birçoğu evcil hayvanlar (kedi, köpek, sığır, atlar ve domuzlar) olan rezervuar konakların yaygınlığıyla doğrudan ilişkilidir.

Klinik Belirtiler

S. japonicum ile oluşan enfeksiyonun başlangıç dönemi *S. mansoni* ile benzerdir, dermatit, alerjik reaksiyonlar, ateş ve kırgınlık belirtilerini karında rahatsızlık ve ishal takip eder. Yumurta atılımını başlangıcıyla ilişkili oluşan Katayama sendromu *S. japonicum*'da *S. mansoni*'den daha fazla görülür. Kronik *S. japonicum* enfeksiyonunda, hepatosplenik hastalık, portal hipertansiyon, özefagus varis kanaması ve asitik sıvı birikmesi sıklıkla görülür. Karaciğerde psödotüberkül görünümündeki granülomlar sıktır, bunun yanında *S. mansoni* için tanımlanan Symmer tipi fibrozis tabloya eşlik eder.

Yumurtalar beyine yayıldığında *S. japonicum* serebral yapıları sıklıkla istila eder ve etrafında granülomlar gelişir. Nörolojik belirtiler içerisinde uyuşukluk, konuşma bozukluğu, görme bozuklukları ve nöbetler bulunur.

Laboratuvar Tanı

Dışkı incelemesinde küçük, altın renginde, minik dikenleri bulunan yumurtalar görülür; genellikle rektal biyopsi, diğerlerinde olduğu gibi açıklayıcıdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Seçilecek ilaç prazikuanteldir. Korunma ve kontrol *S. mansoni* için alınan önlemlerin benzerlerinin uygulanmasıyla başarılabilir. Özellikle endemik bölgelerdeki toplumun su arıtma ve sanitasyonu, insan dışkılarının atık kontrolü konularında eğitilmesi önemlidir. *S. japonicum*'un kontrolü, rezervuar konakların yaygınlığının engellenmesini ve pirinç tarlalarında çalışan insanları, sulama projelerinin alanlarında bulunan enfekte salyangoz varlığını da kapsamalıdır. Yoğun ilaç tedavisi yararlı olabilir ve ileride hastalığa karşı aşı geliştirme olasılığı vardır.

Schistosoma haematobium

Fizyoloji ve Yapı

Karaciğerde gelişim sonrasında, bu kan trematodu venöz dolaşımın mesane, prostat ve uterus pleksuslarına, bazen portal kan akımıyla ve bazen de nadir olarak diğer venüllere göç eder.

Sivri bir terminal dikene sahip büyük yumurta (Şekil 84-11) mesanenin duvarına yerleşir ve bazen uterus ve prostat dokusunda bulunur. Mesane duvarındaki bu birikim zarar verebilir ve yumurtalar idrarda bulunabilir.

Epidemiyoloji

S. *haematobium* Nil Vadisi boyunca görülür ve doğu kıyıları adalar da dahil olmak üzere Afrika'nın birçok bölgesinde vardır. Ayrıca Küçük Asya, Kıbrıs, Güney Portekiz ve Hindistan'da da görünür. Rezervuar konaklar içerisinde maymun, babunlar ve şempanzeler sayılabilir.

Klinik Belirtiler

S. haematobium ile enfeksiyonun erken dönemlerinde *S. mansoni* ve *S. japonicum* ile benzer olarak dermatit, alerjik reaksiyonlar, ateş ve kırıklık görülür. Diğer iki şistozomanın aksine *S. haematobium* hematüri, dizüri ve idrar sıklığı gibi erken belirtiler gösterir. Hematüri ile ilişkili bakteriüri sık görülen kronik bir durumdur. Mesane duvarlarında yumurta birikimi, sonunda skar dokusu, mesane kapasite kaybı ve obstrüktif üropati gelişimi ile sonuçlanabilir.

Çok sayıda parazitle oluşan *S. haematobium* enfeksiyonlu hastalarda sıklıkla mesanenin skuamöz hücreli karsinomu görülür. Genellikle Mısır ve Afrika'nın diğer bölgelerinde mesane kanserinin önde gelen nedeninin *S. haematobium* olduğu belirtilmiştir. Mesanede görülen granülomlar ve psödotuberküller akciğerlerde de bulunabilir. Pulmoner yatakta yumurta birikmesiyle oluşan fibrozis, nefes darlığı, öksürük ve hemoptiziye yol açar.

Laboratuvar Tanı

İdrar örneklerinin incelenmesi, büyük, terminal dikenli yumurtaları gösterir. Bazen mesane biyopsisi tanının ortaya konmasında yardımcı olur. Larva mezenterik venlere göç etmişse dışkıda *S. haematobium* yumurtaları görülebilir. Serolojik testler de mevcuttur.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

İlk seçilecek ilaç prazikuanteldir. Günümüzde, eğitim, olası yoğun tedavi ve bir aşı geliştirilmesi *S. haematobium* enfeksiyonunun kontrolü için en iyi yaklaşımlardır. Sulama projelerinin temel sorunları (örn., baraj yapısı), göçmen insan nüfusu ve çok sayıda rezervuar bulunması korunma ve kontrolü son derece zorlaştırabilir.

Serkaryal Dermatit

İnsan dışındaki canlılara yerleşen bazı şistozomlar insan derisine penetre olan serkaryalara sahiptir ve şiddetli bir dermatite neden olurlar (**"yüzücü kaşıntısı"**), ancak bu şistozomlar insanda erişkin forma dönüşemezler. Doğal konaklar kuşlar ve tatlı su göllerinin, bazı denizlerin kıyılarında beslenen hayvanlardır. Bu deri penetrasyonundan oluşan şiddetli kaşıntı ve ürtiker kaşınan yerlerde ikincil bakteriyel enfeksiyonlara yol açabilir.

Tedavi, oral trimeprazin ve palyatif ajanların topikal uygulamalarından oluşur. Endikasyon olduğunda, sakinleştirici verilebilir. Kontrol, kuş göçleri ve gölden göle canlı salyangoz transferi nedeniyle zordur. Bakır sülfat gibi molluskasidler salyangoz popülasyonunda biraz azalma sağlamıştır. Bu gibi enfekte sulardan çıktıklarında derinin hemen kurulanması, insanlarda belli ölçüde koruma sağlar.

Olgu Çalışması ve Sorular

45 yaşında Mısır'lı erkek hasta iki aydır devam eden hematüri ve idrar sıklığı yakınmalarıyla sevk edildi. Bu hasta, hayatının büyük kısmını ortadoğuda geçirmişti, ancak geçen yıldan beri Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşıyordu. Daha öncesinde böbrek ya da ürolojik problem tanımlamıyordu. Fizik muayenesinde dikkate değer bir bulgu yoktu. Orta idrar örneği yoğun bir şekilde kanlıydı.

1. Bu hastada hematürinin ayırıcı tanısında ne saptandı?
2. Bu hastanın ürolojik sorununa yol açan etyolojik ajan neydi?
3. Bu enfeksiyon riskinin oluşması için kişi neye maruz kalmış olabilir?
4. Bu enfeksiyonun en büyük komplikasyonları nelerdir?
5. Bu hastalık nasıl tedavi edilir?

Kaynakça

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases, vol 2. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Garcia LS: Diagnostic Medical Parasitology, 4th ed, Washington, DC, ASM Press, 2001.

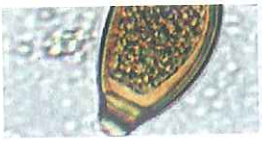
Jones MK, McManus DP: Trematodes. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press. 2007.

Keiser J, Utzinger J: Emerging foodborne trematodiasis. Emerg Infect Dis 11:1507-1514, 2005.

Markell EK, John DT, Krotoski WA: Markell and Voges' Medical Parasitology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

Meltzer E, et al: Schistosomiasis among travelers: New aspects of an old disease. Emerg Infect Dis 12:1696-1700, 2006.

Strickland GT: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000.



85

Sestodlar

Çeviren: Nazmiye Altıntaş

Sestodların (**şeritler**) vücutları düzdür, lastiğe benzer ve başları yapışma organları ile donatılmıştır. Şeridin başı veya **skoleksi,** genellikle 4 adet kaslı, fincan şeklinde vantuzlar ve taç şeklinde çengellere sahiptir. Bir istisna olan *Diphyllobothrium latum*, balık şeridi, skoleksinde bir çift uzun, lateral, kaslı oluğa sahiptir ve çengelleri yoktur.

Şeritlerin bireysel segmentleri proglottidler olarak adlandırılır ve bu **proglottidler** zincirine **strobila** adı verilir. Yeni proglottidler gelişirken, mevcut olanlar olgunlaşıp baştan daha uzaklaşırlar. İçi tamamen yumurtalarla dolu bir uterustan oluşan daha uzaktaki proglottidler gebe halkalar olup bu halkaların tamamı ya da parçalanma sonucu serbest kalanlar tek halka şeklinde taşıyıcının dışkısı ile dışarı atılırlar. Çeşitli erişkin sestodların teşhisi, atılan halkaların (boy, en, uterustaki dal sayısı) veya skolekslerin (vantuzların sayısı ve yeri, çengellerin varlığı/yokluğu) yapısal incelemesi ile yapılabilir.

Tüm şeritler hermofrodittir, her olgun proglottidde erkek ve dişi üreme organları bulunmaktadır. Birçok şeridin yumurtası nonoperkuledir ve altı çengelli **hekzakant embriyo** içerir; bir istisna vardır, *D. latum,* trematod yumurtalarına benzer embriyonlaşmamış kalın kabuklu yumurtalara sahiptir. Şeritlerin sindirim sistemi yoktur ve besin şeridin yumuşak vücut duvarı ile konak bağırsağından absorbe edilir. İnsan bağırsağında bulunan birçok şerit ara konağı içerisinde kompleks bir yaşam döngüsüne sahiptir ve bazı durumlarda (sistiserkoz, ekinokokkoz, sparganoz) insanlar larval evreyi barındıran ara konak olarak görev yaparlar. Bağırsak dışı larvaların varlığı bazen bağırsaktaki erişkin şeritlerden daha tehlikelidir. Tıbbi önemli en sık rastlanan sestodların listesi Tablo 85-1'dedir.

Taenia solium

Fizyoloji ve Yapı

Taenia türlerinin larval evresi ya da sistiserkus (cysticercus) ("mesane kurdu") sıvı-dolu mesane içine invajine olmuş bir skoleksden oluşur. Larval kistler ara konağın dokularında gelişir, 4-6 mm uzunluğunda x 7-11 mm genişliğindedir ve dokularda inciye benzer bir görünüme sahiptir. Kişi larval kurtçuk içeren domuz kasını yedikten sonra, dört müsküler emici organlı skoleksin ve taç şeklindeki çengellerin yapışması ince bağırsakta enfeksiyonu başlatır (Şekil 85-1). Kurtçuk daha sonra birkaç metre uzunlukta olabilen strobila gelişene kadar proglottidler oluşturur. Yumurtaları içeren seksüel olgunluktaki proglottidler ki bunlar dışkı içinde konağı terk ederler, domuzlar tarafından yutulan bitkileri ve suyu kontamine ederler. Gebe proglottidler benzer uzunluk ve genişliğe (1 x 1 cm) sahiptir ve birkaç (<12) lateral uterus dalları içerir. Domuzdaki yumurtalar, domuzun bağırsak duvarına penetre olur, onkosfer adı verilen altı çengelli larval formu oluşturur, dolaşımla dokulara göç eder ve döngüyü tamamlayan sistiserkus oluşur.

Epidemiyoloji

T. solium enfeksiyonu direkt olarak yetersiz pişirilmiş domuz eti yenmesi ile ilişkilidir ve Afrika, Hindistan, Güneydoğu Asya, Çin, Meksika, Latin Amerika ülkeleri ve Slav ülkelerinde yaygındır. ABD'de nadir olarak görülmektedir.

Klinik Sendromları

Bağırsakta nadir görülen erişkin *T. solium* fark edilebilir semptomlara neden olur. Bağırsaklar yapışma kısımlarında irrite olabilirler ve abdominal rahatsızlık, kronik sindirim güçlüğü ve ishal meydana gelebilir. Birçok hasta proglottidleri veya proglottidlerin oluşturduğu strobilayı dışkısında gördüğünde enfeksiyonun farkına varabilir.

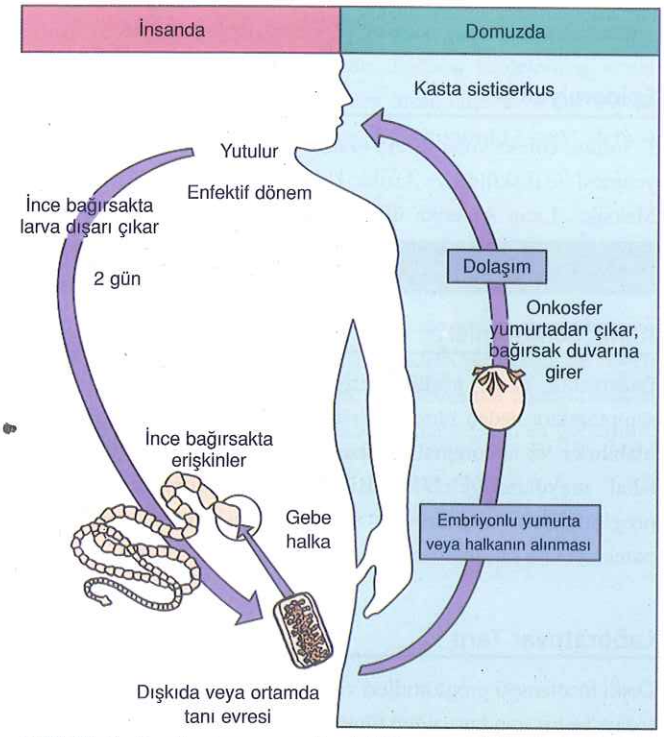
Laboratuvar Tanı

Dışkı incelemesi proglottidleri ve yumurtaları ortaya çıkarabilir ve tedavi teşhis için kurtçuğun tümünü düşürür. Yumurtalar yuvarlak,

Tablo 85-1. Tıbbi Olarak Önemli Sestodlar

Sestod	Yaygın Adı	Larva Rezervuarı	Erişkin Rezervuarı
Taenia solium	Domuz şeridi, Sistiserkoz	Domuz İnsan	İnsan —
Taenia saginata	Sığır şeridi	Sığır	İnsan
Diphyllobothrium latum	Balık şeridi	Tatlı su kabukluları ve balık	İnsan, köpek, kedi, ayı
Echinococcus granulosus	Uniloküler hidatid kist	Otçul memeli, insan	Köpekler
Echinococcus multilocularis	Alveolar hidatid kist	Otçul memeli, insan	Tilki, kurt, köpek, kedi
Hymenolepis nana	Cüce şerit	Kemirgen, insan	Kemirgen, insan
Hymenolepis diminuta	Cüce şerit	Böcekler	Kemirgen, insan
Dipylidium caninum	Balkabağı tohumu şeridi	Pireler	Köpek, kedi

30-40 µm çapında ve ışınsal çizgili kalın kabuğa sahiptir, altı çengelli hekzakant embriyo içerir (Şekil 85-2). Yumurtalar *T. saginata*'nın (**sığır şeridi**) yumurtalarına benzer, bu nedenle yalnızca yumurtalar tür tayini için yeterli değildir. Proglottidlerin detaylı incelenmesi onların içyapısını ortaya koyar ki, bu da *T. solium* ve *T. sagianata*'nın farklılığı için önemlidir. *T. solium*'un gebe proglottidleri *T. saginata*'nınkilerden daha küçüktür ve uterus sadece 7-12 yan dala sahiptir, sığır tenyası ile karşılaştırıldığında yan dal sayısı 15-30 arasındadır.



Şekil 85–1. *T. solium*'un yaşam döngüsü (Domuz şeridi).

Tedavi, Korunma ve Kontrol

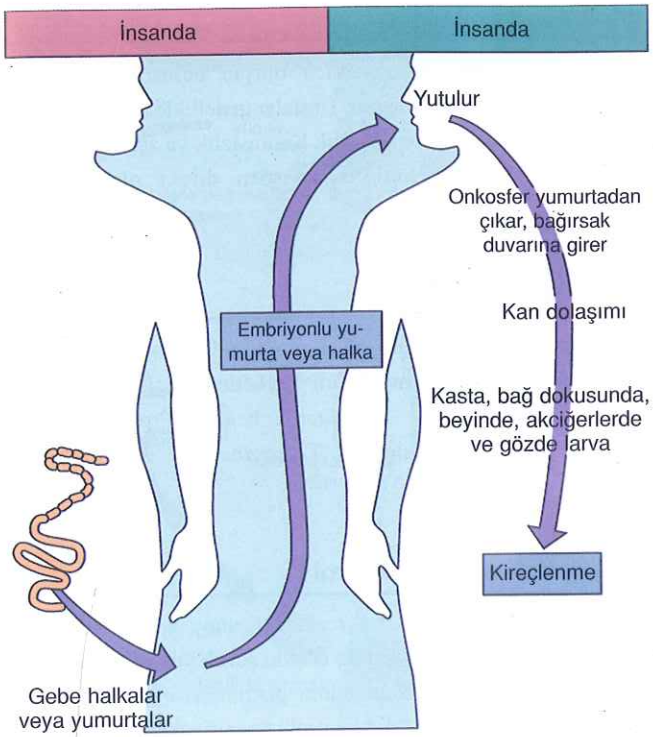
Tercih edilen ilaç niklozamiddir. Prazikuantel, paromomisin veya kinakrin diğer etkili alternatiflerdir. **Domuz şeridi** enfeksiyonunun önlenmesi için, etin iç kısımları iyice pişirilmeli ya da -20°C'de en az 12 saat dondurulmalıdır. Sağlık önlemleri kritiktir; *T. solium* yumurtalarını içeren insan dışkısının domuzlar tarafından alınacak bitkileri ve suları kirletmemesi için her gayret gösterilmelidir.

Sistiserkoz

Fizyoloji ve Yapı

Sistiserkoz, *T. solium*'un larval evresi, sistiserkus ile insanların enfekte olmasıdır, normalde domuzları enfekte eder (Şekil 85-3). İnsan dışkısındaki *T. solium* yumurtaları ile kontamine olmuş su ve yiyeceklerin insanlar tarafından alınması enfeksiyonu başlatır. Otoenfeksiyon erişkin kurtlarla enfekte kişiden yumurtaların

Şekil 85–2. *Taenia* yumurtası. Yumurtalar yuvarlak, 30-40 µm çapında ve içte üç çift çengel içerir. Farklı *Taenia* türlerinin yumurtaları ayırt edilemez.



Şekil 85–3. İnsan sistiserkozun gelişimi.

Klinik Olgu 85–1. Nörosistiserkoz

Chatel ve arkadaşları (Am J Trop Med Hyg 60:255-256, 1999) Latin Amerika'ya seyahat eden bir İtalyan'da nörosistiserkoz olgusunu tanımlamaktadır. Hasta 49 yaşında bir erkek olup ateş ve miyalji görülmeden 3 ay önce Latin Amerika'da (Salvador, Kolombiya ve Guatemala) 30 gün kalma öyküsü vardır. Klinik incelemeler ve rutin laboratuvar test sonuçları, kreatin fosfokinaz seviyeleri ve orta derecede eozinofili dışında normaldir. Hasta semptomatik antienflamatuvar tedavi almış, hızla iyileşmiş ve polimiyozit teşhisi ile taburcu edilmiştir. İki yıl sonra hasta retro-oküler başağrısı ve yinelenen sağ hemianopsi ile hastaneye başvurmuştur. Nörolojik inceleme, duyumsal bozukluk veya motor yokluğu ile bir sol Babinski refleksini ortaya çıkarmıştır. Laboratuvar testleri, yumurta ve parazitler yönünden negatif dışkı incelemesi dâhil son derece iyidir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) perilezyonal fokal ödemli birkaç intraparenkimal, subaroknoidal ve intraventriküler kistlerin (4-15 mm çapında) ve yüzük şeklinde oluşumların varlığını göstermiştir. Sistiserkoza karşı spesifik antikor yanıtı ELISA ve western blotting ile gösterilmiştir. Hasta 2 dönem 8'er günlük albendazol ile tedavi edilmiştir. Bir yıl sonra hasta sağlığına kavuşmuş ve beyin MRI lezyonların çapında önemli küçülme olduğunu gösterdi. Bu olgu seyahat esnasında *T. solium* enfeksiyonunun alınmasında, yolculara küçük ancak gerçek bir risk bulunduğunu göstermesi açısından ilginçtir.

perianal bölgeden kontamine parmaklarla ağıza alınması ile gerçekleşebilir. Alınan yumurtalar ara konağın midesine gider, hekzakant embriyo ya da **onkosfer** açığa çıkar. Onkosfer bağırsak duvarını deler ve dolaşımla dokulara göç eder, 3-4 ayda sistiserkus gelişir. Sistiserkuslar kasda, bağ dokusunda, beyinde, akciğerlerde ve gözlerde gelişebilir ve 5 yıl kadar canlı kalabilir.

Epidemiyoloji

Sistiserkoz, *T. solium*'un yaygın olduğu yerlerde bulunur ve direkt olarak insan dışkısının kontaminasyonu ile ilişkilidir. Otoenfeksiyon, dışkı-ağız yolu geçişinin yanı sıra, yumurta içeren proglottid ince bağırsaktan mideye geldiğinde, yumurtaların açılması ve enfeksiyöz onkosferin serbest kalması ile meydana gelebilir.

Klinik Sendromlar

Cansız ortamda (subkutenöz dokular gibi) bulunan az sayıda sistiserkus semptomlara neden olmayabilir, fakat ciddi hastalık sistiserkuslar beyin ve gözler gibi canlı bölgelerde yerleşmesini takiben oluşabilir. Beyinde, bu sistiserkuslar hidrosefaliye, menenjite, beyindeki sinir tahribine, nöbetlere, hiperaktif reflekslere ve görüntü bozukluklarına neden olabilir (Klinik Olgu 85-1). Gözde görüntü netliğinde kayıplar meydana gelebilir ve eğer larva optik alan boyunca yerleşmişse görme alanı bozukluğu ile sonuçlanabilir. Canlı larvalara karşı doku reaksiyonu yalnızca orta derece olabilir, bu da semptomları azaltabilir. Bununla beraber, larvaların ölümü iltihap reaksiyonlarının artmasını teşvik eden antijenik materyalin salınımı ile sonuçlanır; semptomların şiddetlenmesi ateş, kas ağrısı ve eozinofiliye neden olabilir.

Laboratuvar Tanı

Sistiserkusların varlığı, genellikle kalsifiye sistiserkusların yumuşak doku görüntüleme yöntemleri ile görüntülenmesi, subkutanöz nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması ve gözdeki kistlerin görüntülenmesi ile tespit edilir. Santral sinir sistemi lezyonları bilgisayarlı tomografi, radyoizotop tarama veya ultrasonografi ile ortaya çıkarılabilir. Serolojik çalışmalar yararlı olabilir; diğer helmintik enfeksiyonları olan kişilerde yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Sistiserkoz için ilaç tercihi prazikuantel veya albendazoldür. Yardımcı steroid verilmesi ölen larvaya karşı enflamatuvar yanıtı azaltmak için gerekli olabilir. Serebral ve oküler kistlerin cerrahi operasyonla çıkarılması gerekli olabilir. İnsan enfeksiyonunun korunma ve kontrolunun önemli noktası, erişkin *T. solium* yerleşmiş insan olgularının tedavisi (yumurta bulaşımını azaltma) ve insan dışkısının imhasının kontrol edilmesidir. Bu tedbirler domuzlarda enfeksiyon olasılığını da azaltır.

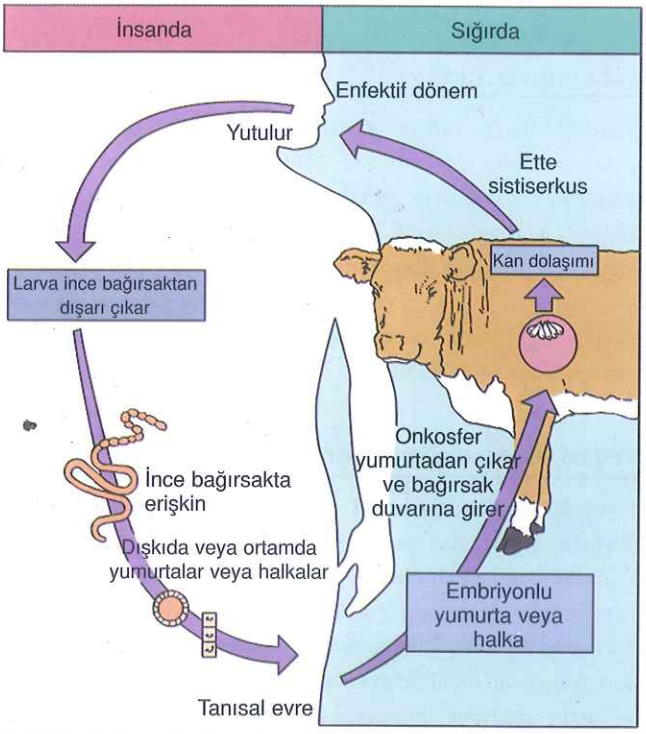
Taenia saginata

Fizyoloji ve Yapı

T. saginata'nın yaşam döngüsü, sığır şeridi, iyi pişmemiş sığır etinin yenmesi sonucu sistiserkusların alınmasıyla oluşan enfeksiyon ile *T. solium*'unkine benzer (Şekil 85-4). Kistten çıkan larva ince bağırsakta erişkin halini alır ve olgun proglottidler yumurta üretimine başlar. Erişkin şerit, 25 yıla kadar ve 10 metre uzunluğa ulaşarak insanın jejunumunda ve ince bağırsağında parazit olarak yaşayabilir. *T. solium* enfeksiyonlarının aksine, *T. saginata* tarafından oluşan sistiserkoz insanda meydana gelmez. Erişkin *T. saginata* şeridi, skoleksinde taç şeklindeki çengellerinin olmaması ve farklı proglottid uterus dal yapısına sahip olması ile *T. solium*'dan ayrılır. Gebe proglottidler daha uzunca ve geniştir (18-20 x 5-7 mm) ve uterusda 15-30 adet yan dal içermektedir. Bu özellikler iki şeridin tanısı için önemlidir fakat tedaviyi etkilemez.

Epidemiyoloji

T. saginata tüm dünyada yaygındır ve ABD'de sestod enfeksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir. İnsan ve sığırlarda yaşam döngülerini devam ettirirler: insan dışkısı yumurtalarla suları ve yiyecekleri kontamine eder, daha sonra bu yumurtalar sığırlar tarafından alınır. Sığırdaki sistiserkuslar iyi pişmemiş ya da yetersiz pişmiş sığır eti yendiği zaman insanlarda erişkin şeritleri meydana getirir.



Şekil 85–4. *T. saginata*'nın yaşam döngüsü (sığır şeridi).

Klinik Sendromlar

T. saginata enfeksiyonu sonucu oluşan belirtiler *T. solium* bağırsak enfeksiyonuna benzer. Hastalar genellikle asemtomatiktir veya belirsiz karın ağrıları, kronik hazımsızlık ve açlık ağrısından şikayet ederler. Proglottidler anüsden direkt olarak dışarı çıkabilirler.

Laboratuvar Tanı

T. saginata enfeksiyonunun tanısı, proglottidlerin ve yumurtaların yenilenmesi ile veya çengellerini kaybetmiş skoleksi olan tüm şeridin yenilenmesi ile *T. solium*'a benzer. Proglottidlerdeki uterusun yan dal incelemesi *T. saginata*'yı *T. solium*'dan ayırmaktadır.

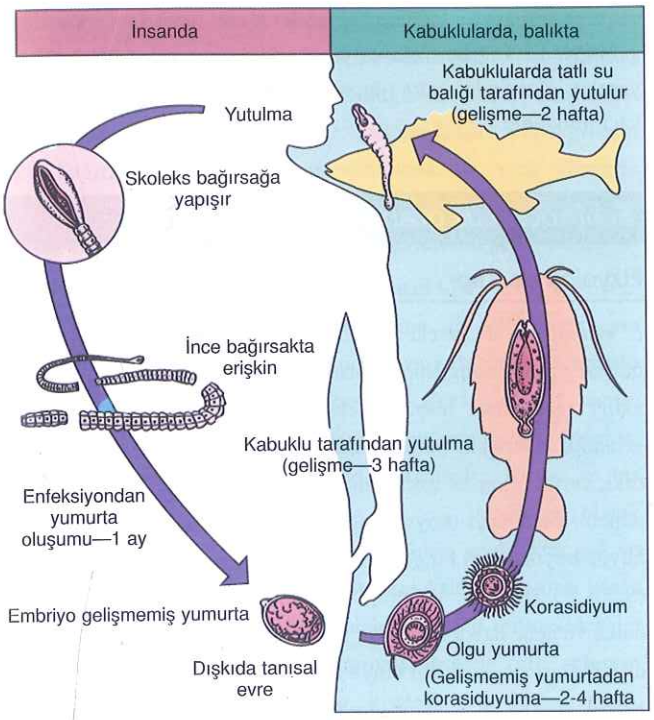
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi *T. solium*'un bağırsak evresindeki tedavi ile benzerdir. Hem prazikuantel hem de niklozamid erişkin şeridi yok etmek için son derece etkili ilaçlardır. Sığır etinin pişirilmesi eğitimi ve insan dışkısının uzaklaştırılmasının kontrolü önemli etkenlerdir.

Diphyllobothrium latum

Fizyoloji ve Yapı

En uzun şeritlerden (6-10 m uzunlukta) biri olan *D. latum* (**balık şeridi**) iki ara konak içeren kompleks bir yaşam döngüsüne sahiptir; tatlı su kabukluları ve tatlı su balıkları (Şekil 85-5). Tatlı su balığının vücudundaki şeride benzer larva şekline **sparganum** denmektedir. Çiğ ya da iyi pişmemiş balıktaki bu sparganumun alınması enfeksiyonu başlatır. *D. latum*'un skoleksi mızrağa benzer ve uzun, lateral oluklar (**bothria**) yapışma organı olarak görev yapmaktadır. *D. latum*'un proglottidlerinin eni boyundan daha geniştir (~8 ile 4 mm), ortada rozet şeklinde bir uterusa sahiptir ve kalın kabuklu yumurtalar (trematod yumurtalarına benzer) üretir ve yumurtanın arka ucunda bir çıkıntı mevcuttur. Erişkin şeritler aylarca veya yıllarca yumurta üretebilirler. Günde bir milyonun üzerinde yumurta dışkı ile dışarı atılır. Tatlı suya ulaştıklarında, embriyosuz, kalın kabuklu yumurtaların **korasidyum** adı verilen silli, serbest yüzen larva şeklini alması için 2-4 hafta arasında bir süreye gereksinimi vardır. Tamamen gelişen korasidyumlar kalın kabuklu yumurtayı terk ederler ve **kopepodlar** (*Cylops* ve *Diaptomus* türleri) olarak adlandırılan küçük kabuklular olan tarafından yutulurlar; daha sonra korasidyum **proserkoid** larva şeklini alır. Larva şeklini barındıran kabuklular balık tarafından yenir ve balığın kaslarında enfektif **plöroserkoid** veya sparganum adı verilen larva gelişir. Eğer balık bir başka balık tarafından yenilirse sparaganum diğer balığın kaslarına göç eder. İnsanlar bu larvaları içeren çiğ ya da iyi pişmemiş balıkları yediklerinde enfekte olurlar.



Şekil 85–5. *D. latum*'un yaşam döngüsü (balık şeridi).

Epidemiyoloji

D. latum enfeksiyonu dünyada yaygın olarak görülür, çoğunlukla çiğ ya da balık salamurasının popüler olduğu serin göl bölgelerinde rastlanır. Kamp ateşinde yetersiz pişirilen ve tadılan baharatlı "gefilte balık" birçok enfeksiyon için önemlidir. Ayılar, vizonlar, mors gibi enfekte vahşi hayvanların rezervuarlığı ve balık yiyen köpekgiller ve kedigiller familyasına ait üyeler de aynı zamanda insan enfeksiyonlarının kaynaklarıdır. Çiğ atıkların tatlı su göllerine atılması bu şeridin yayılmasına katkı sağlamaktadır.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 85-2)

Klinik olarak, pek çok erişkin şerit enfeksiyonlarında olduğu gibi, *D. latum* enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Bazı durumlarda, insanlar epigastrik ağrıdan, karın krampından, mide bulantısından, kusma ve kilo kaybından şikayet ederler. Tahminen parazit ile ara konak arasında B_{12} vitamini nedeniyle rekabet olmasından dolayı *D. latum* taşıyıcılarının %40 kadarı B_{12} vitamininin düşük serum seviyelerine sahiptirler. *D. latum* ile enfekte kişilerin düşük bir yüzdesinde (%0,1-2) B_{12} vitamini eksikliği klinik belirtileri gelişir, megaloblastik anemi, hissizlik, tamamen ya da geçici duyu kaybı gibi nörolojik belirtiler ve titreşim kaybı oluşabilir.

Laboratuvar Tanı

Dışkı incelemesi, safra-renkli, kapaklı, kabuğunun arka ucunda çıkıntısı olan yumurtanın görülmesi ile tanı koydurur (Şekil 85-6).

Klinik Olgu 85–2. Difilobotriyaz

Lee, ark (Korean J Parasitol 39:319-3221, 2001) genç bir kızda difilobotriyaz olgusunu rapor etmiştir. Ayaktan tedavi edilen 7 yaşında bir kız çocuğunda, 42 cm boyundaki şeridin proglottidlerinin atıldığı görülmüştür. Kız çocuğunun yaklaşık 7 ay önce ailesinin diğer fertleri ile birlikte bir kez çiğ somon balığı yemesinin dışında bir öyküsü yoktur. Kızın hiçbir gastrointestinal rahatsızlığı yoktur, bütün kan kimyası ve hematolojik testleri normaldir. Koprolojik bakılar *Diphyllobothrium latum* yumurtaları yönünden pozitiftir. Şerit, geniş ince dış morfolojisi, uterusun dolanmış yapısı, uterin dalların sayısı, genital deliğin pozisyonu gibi biyolojik özelliklerine bakılarak *D. latum* olarak teşhis edilmiştir. Prazikuantel 400 mg tek doz olarak verilmiş, fakat bir hafta sonra dışkı bakısı pozitif bulunmuştur. 600 mg olarak bir başka doz daha verilmiş ve bir ay sonra dışkı bakısı yinelendiğinde negatif bulunmuştur. Çiğ balık yemiş olan dört aile üyesi arasında, ikisi, kız ve anne enfekte bulunmuştur. Çiğ somon tüketilmesi, özellikle bunlar suda yetiştirilmiş kültür balığı ise, insan difilobotriyazı açısından bir risk oluşturmaktadır.

Rozet şeklinde uterus yapısı ile tipik proglottidler de aynı zamanda dışkı örneklerinde bulunabilir. Konsantrasyon teknikleri genellikle gerekli değildir, çünkü şeritler çok sayıda yumurta üretirler.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

İlaç tercihi niklozamiddir; prazikuantel ve paromomisin diğer kabul edilen alternatiflerdir. B_{12} vitamini takviyesi, klinik olarak B_{12} vitamin eksikliği görülen kişilerde gerekli olabilir. Bu

Şekil 85–6. *D. latum* yumurtası. Diğer şerit yumurtalarından farklı, *D. latum* yumurtaları operkuledir. 45 x 90 µm büyüklüktedir.

enfeksiyonun yaygınlığı iyi pişmemiş balıketi yemekten kaçınılması, insan dışkısının atılımının kontrol edilmesi (özellikle göllerde atılımdan önceki uygun muamele) ve tedavinin tam yapılması ile azaltılabilir.

Sparganoz

Fizyoloji ve Yapı

D. latum ile yakın ilişkisi olan birçok şeridin larva evresi (daha sıklıkla *Spirometra* türleri) insanda deri altında ve gözde hastalık oluşturabilir. Bu durumlarda, insanlar larva evresi veya **sparganum** için son konak olarak rol oynar. Enfeksiyonlar öncelikle içinde larvaları taşıyan kabuklular (kopepodlar) bulunan hendek veya göl suyundan içilmesi ile alınırlar. Bu larva şekli bağırsak duvarından içeri girer ve vücudun çeşitli bölgelerine göç eder, burada sparganumu oluşturur. Eğer kurbağa yavrusu, kurbağa ve yılan çiğ yenilirse ya da bu hayvanların etleri yara lapası olarak yaralara uygulanırsa enfeksiyonlar meydana gelebilir. Şeridin larvası, ölü hayvanın nispeten soğuk vücudunu terk eder ve sıcak insan vücuduna doğru göç eder.

Epidemiyoloji

ABD dâhil dünyanın değişik birçok bölgesinden olgular rapor edilmiştir, fakat bu hastalık Doğu'da daha sık görülmektedir. Yerleşime bakılmaksızın, kontamine sudan içilmesi ve çiğ kurbağa yavrusu, kurbağa ve yılan eti yenilmesi enfeksiyona neden olmaktadır.

Klinik Belirtiler

Deri altı kısımlarında, **sparganoz** ağrılı iltihaplı doku reaksiyonları ve nodüllere neden olabilir. Gözde doku reaksiyonu şiddetli ağrılıdır ve periorbital ödem yaygındır. Korneal ülserler göz tutulumu ile gelişir. Oküler hastalık sıklıkla kurbağa veya yılan gibi hayvanların etlerinin göz kenarındaki yaralarda yara lapası olarak kullanılması ile ilişkilidir.

Laboratuvar Tanı

Cerrahi olarak çıkartılmış dokunun kesitleri, çok iyi sarılmış parankim ve koyu boyanan kalkerli cisimcikleri içeren tipik şerit özellikleri gösterir.

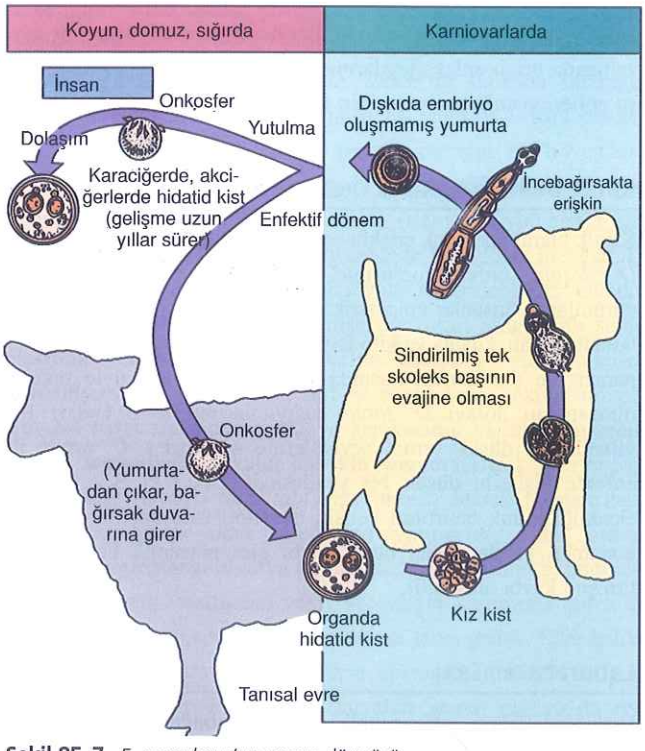
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Cerrahi operasyon geleneksel bir yöntemdir. İlaç olarak prazikuantel kullanılabilir; bununla birlikte etkisini destekleyen klinik bir veri yoktur. Larva evrelerini barındıran kabuklular ile içme suyunun olası kontaminasyonu konusunda eğitim gereklidir ve kontaminasyon çoğunlukla göllerde ve havuzlarda meydana gelmektedir. Çiğ kurbağa ve yılan etinin yenmesi ya da bunların yaralar üzerinde yara lapası olarak kullanılmasından da kaçınılmalıdır.

Echinococcus granulosus

Fizyoloji ve Yapı

E. granulosus ile enfeksiyon, diğer hayvanlarda doğal bir şekilde oluşan yaşam döngüsünde insanın son ara konak olarak görev aldığı rastlantısal insan enfeksiyonuna bir başka örnektir. *E. granulosus* erişkin şeritleri doğal olarak köpekgillerin (köpek, tilki, kurt, kır kurdu, çakal, dingo) ince bağırsaklarında, larval kist dönemi otçulların (koyun, sığır, domuz, geyik, Amerika geyiği, büyük boynuzlu iri bir geyik türü olan elk) iç organlarında bulunur (Şekil 85-7). Şerit, üç proglottidden oluşan: genç halka, olgun halka ve gebe halka içeren bir strobilanın yanısıra, dört adet emici disk ve çift sıra çengelli tenya-benzeri skoleksden meydana gelir. Köpekgillerin ince bağırsağındaki erişkin şeritler dışkıya geçen enfektif yumurtaları üretirler. Yumurtalar *Taenia* türlerinin yumurtalarına benzer. Bu yumurtalar insan tarafından yutulduğunda, **onkosfer** adı verilen altı çengelli larva dönemi oluşur. Onkosfer insan bağırsak duvarını geçer ve dolaşıma girer, öncelikle karaciğer ve akciğerler fakat aynı zamanda santral sinir



Şekil 85–7. *E. granulosus*'un yaşam döngüsü.

sistemi ve kemikler olmak üzere çeşitli dokulara taşınır. Aynı döngü otçulların iç organlarında da meydana gelir. Otçul hayvan yırtıcı hayvan tarafından öldürüldüğünde ve iç organları köpekgiller tarafından yenildiğinde, alınan kistler köpekgillerin ince bağırsağında döngüyü tamamlamak ve yeni yumurta üretimini başlatmak için erişkin şeritleri meydana getirir. Erişkin şeritler otçulların ya da insanların bağırsaklarında gelişmezler.

İnsanlarda, larva şekli uniloküler **hidatid kist,** yavaş büyüyen, tümöre benzeyen ve germinatif membran ile çevrelenmiş yer kaplayan yapıdır. Bu membran kendi duvarında **üreme kapsülü** denilen şeridin başlarının (**protoskoleksler**) geliştiği yapıyı oluşturur. Kız kistler orijinal anne kistin içinde gelişebilirler ve üreme kapsülleri ve protoskoleksleri üretebilirler. Kistler ve kız kistler büyürlerken sıvı biriktirirler. Bu sıvı potansiyel olarak toksiktir; eğer vücut boşluğuna sızacak olursa anafilaktik şok ve ölümle sonuçlanabilir. Sızıntı ve protoskolekslerin kaçması başka kısımlarda kist gelişmesine neden olabilir, çünkü protoskoleksler yeni kistler oluşturabilecek germinatif potansiyele sahiptir. Sonunda, üreme kapsülü ve kız kistler anne kistin içinde parçalanır, birikmiş protoskoleksler serbest kalırlar. Bunlar **hidatid kum** olarak adlandırılır. *Echinococcus* kistinin bu tipine, farklı şekilde büyüyen bağlantılı kistlerden ayırt etmek için, **uniloküler kist** denir. Uniloküler kistler genellikle 5 cm çapındadır, fakat bazen 20 cm büyüklüğünde neredeyse 2 litre kist sıvısı içeren kistler de bildirilmiştir. Kist ölebilir ve uzun süre sonra kalsifiye olabilir.

Epidemiyoloji

E. granulosus uniloküler kistli insan enfeksiyonu Avrupa, Güney Amerika, Afrika, Asya, Avustralya ve Yeni Zellanda'daki birçok ülkede koyun yetiştiriciliği ile direkt olarak bağlantılıdır. ABD'de Alaska, Utah, New Mexico, Arizona, California ve aşağı Mississippi vadisi ile Kanada'da rapor edilen olgularda görülmektedir. İnsan enfeksiyonu enfektif yumurtaları taşıyan köpekgillerin dışkılarının ağız-el bulaşımının yanısıra kontamine olmuş su veya besinlerle alınmasıyla olmaktadır.

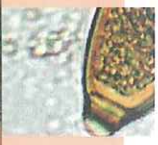
Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 85-3)

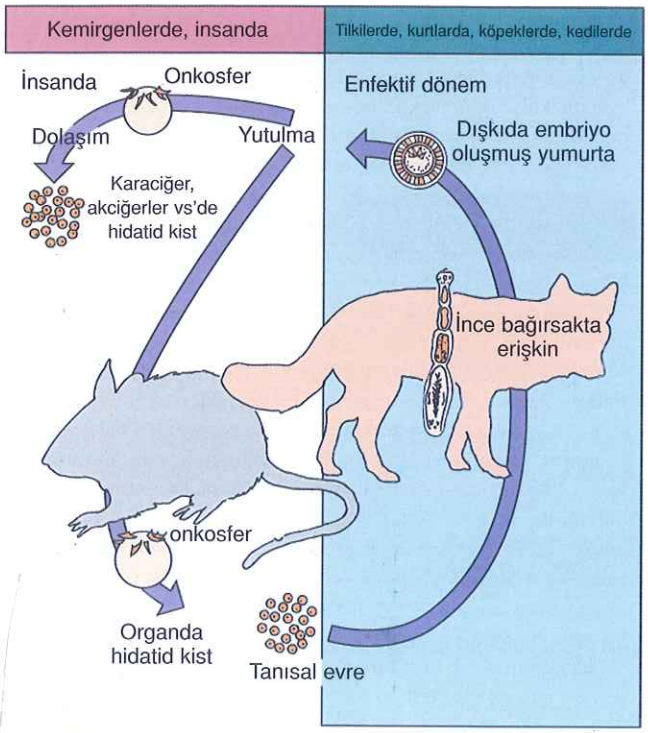
Uniloküler kist yavaş geliştiğinden herhangi bir semptom gelişmeden önce 5-20 yıl arasında bir süre geçebilir. Pekçok örnekte, kist konağı kadar yaşlıdır. Büyüyen kistin bir organdaki basısı genellikle enfeksiyonun ilk işaretidir. Olguların büyük bir çoğunluğunda kistler karaciğer ya da akciğerde yerleşir. Karaciğerde, kist hem safra kesesine hem de kan damarlarına basınç uygulayabilir ve ağrı ve safra rüptürüne neden olur.

Klinik Olgu 85–3. Ekinokokkoz

Yeh ve ark. (N Eng J Med 357:489-494, 2007), 36 yaşında 4 haftalık kuru, nonproduktif öksürük hikayesi olan 21 haftalık hamile bir kadını tanımlamışlardır. Hasta yapısal belirtisi olmadığını, yeni bir evcil hayvanı bulunmadığını, çevresel bir etkiye veya hasta temasına maruz kalmadığını belirtmiştir. Hasta finans danışmanı olup koşmaktan ve uzun yürüyüşlerden hoşlanmaktadır. Geçmişte Avustralya, Orta Asya ve Afrika'da Sahara Çölü'nün güney kısımlarına seyahat etmiştir. Hasta hamileliğinin ikinci trimestrinde uygun kilo almış olup genel durumu iyidir. Sağlık muayenesi, akciğerlerdeki oskültasyon dâhil normaldir. Öksürüğü bronkodilatör kullanılması ile iyileşmemiştir. Hamile olması nedeniyle görüntüleme teknikleri uygulanmamıştır. Hasta 4 ay sonra normal, komplikasyonsuz vajinal doğum yapmıştır. Hastanın kuru öksürüğü devam etmiş ve bu öksürüğün tekrar değerlendirilmesi için doğumdan aylarca sonra doktora başvurmuş. Bu esnada, sağlık muayenesi ve laboratuvar tetkikleri olağanüstü bulunmuş. Göğüs grafisinde sağ kalp sınırına çok yakın 7 cm çapında yumuşak doku kitlesi görülmüş. Göğüsün yüksek rezolüsyonlu BT'de, mediastinumda olduğu düşünülen, homojen ve sıvı dolu septasız bir yapı bulunmuş. Daha sonra ekokardiyografi de aynı zamanda sağ atriuma doğru ince duvarla çevrelenmiş eko-serbest sıvılı basit kistik bir yapıyı doğrulamıştır. Radyolojik ve ekokardiyografi bulgularına göre, kitle daha çok iyi huylu perikardiyal bir kiste benzemesine rağmen klinisyenler hastayı takibe almışlardır. Çünkü hastada nefes darlığı şikayeti yoktur, hasta cerrahi rezeksiyonu kabul etmemiştir. Her ne kadar daha sonraki birkaç ayda öksürüğü daha kötüleşmişse de, hasta seçmeli rezeksiyon için göğüs cerrahı ile görüşmüştür. İntraoperatif bulgular sağ akciğerde bronşlara ya da perikardiuma bağlantısı olmayan bir intraparankimal akciğer kistini ortaya çıkarmıştır. Kist, içeriğinden sızıntı olmaksızın bütün olarak çıkarılmıştır. Alınan kesitlerin hematoksilen ve eozin ile boyanması hücresiz laminar tabakayı göstermiştir. Kist içeriğinin mikroskobik incelemesinde histiyosit ve eozinofilik tortu içinde *E. granulosus* ile uyumlu vantuzları ve çengelleri olan protoskoleksler görülmüştür. Torasik kistin çıkarılmasından sonra abdomen BT'si hepatobilier hastalık bulunmadığını ortaya koydu. Ameliyat sonrası *Echinococcus*'a karşı serumda antikor araştırılması pozitif bulunmuştur. Ameliyattan sonra 10 gün prazikuantel ve 1 ay albendazol verilmiştir, komplikasyon yoktu. Tedavi sonrası, hastanın öksürüğü düzeldi ve hasta normal yaşamına geri döndü. Ameliyat sonrası 6 aylık takipte BT'de rekürrense dair bir belirti saptanmadı.

Akciğerlerde, kistler öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrıları oluşturabilir. Kistlerin yırtılması olguların %20'sinde oluşabilir, ateş, ürtiker ve bazen antijenik kist içeriğinin serbest kalması nedeniyle anafilaktik şok ve ölüm meydana gelebilir. Kist yırtılması binlerce protoskoleksin serbest kalması sonucu enfeksiyonun yayılmasına neden olabilir. Kemikte, kist ilik boşluklarının ve kemiğin kendisinin aşınmadan sorumludur. Beyinde, kistin beyin dokusunda tümör şeklinde büyümesi sonucu ağır tahribatlar meydana gelebilir.





Şekil 85–8. *E. multiocularis*'in yaşam döngüsü.

Laboratuvar Tanı

Hidatid hastalığının tanısı zordur ve öncelikle klinik, radyolojik ve serolojik bulgulara bağlıdır. Radyolojik incelemeler, tarama prosedürleri, tomografi ve ultrason teknikleri hepsi değerlidir ve kistin varlığının ilk kanıtını sağlayabilir. Kist içeriklerinin aspire edilmesi protoskolekslerin (hidatid kum) varlığını gösterebilir; bununla birlikte, enfeksiyonun yayılması ve anafilaksi riskinden dolayı uygun bir tedavi değildir. Serolojik testler yararlı olabilir, fakat enfeksiyonların %10-40'ında sonuçlar negatiftir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Kistin cerrahi rezeksiyonu tercih edilen tedavi yöntemidir. Bazı durumlarda, kist önce sıvı ve hidatid kumu uzaklaştırmak için aspire edilir ve sonra kalan sıvıyı öldürmek ve detoksifiye etmek için formalinle muamele edilir; son olarak kese çıkarılarak alınır ve dikilerek kapatılır. Kist lokalizasyonundan dolayı ameliyat edilemez durumda ise yüksek dozda albendezol, mebendazol veya prazikuantel ile tıbbi tedavi uygulanır. **Ekinokokkozun** korunma ve kontrolünde en önemli faktör, yaşam döngüsündeki köpekgillerin rolü ve enfeksiyonun bulaşması ile ilgili olarak eğitimdir. Uygun kişisel temizlik, elleri yıkamak ve köpeklerin yaşadığı ortamdaki kapların yıkanması önemlidir. Köpeklerin hayvan kesim yerlerinde dolaşmasına izin verilmemeli ve ölü hayvanların iç organları ile kesinlikle beslenmemelidir. Bazı bölgelerde başıboş köpeklerin uyutulması enfeksiyonun insidansını azaltmıştır.

Echinococcus multilocularis

Fizyoloji ve Yapı

E. granulosus enfeksiyonu gibi *E.m ultiocularis* ile insan enfeksiyonu da rastlantısaldır (Şekil 85-8). Her ne kadar bazı kırsal çevrelerde çoban köpekleri ve kediler bunları barındırsa da erişkin *E. multilocularis* şeritleri öncelikle tilkiler ve kurtlarda bulunur. Kist evrelerini barındıran ara konaklar kemirgenlerdir (fare, tarla faresi, kır faresi ve yaban sıçanı). İnsanlar yumurtalarla kontamine olmuş tilki, köpek ve kedi dışkıları ile temas sonucu kist evresi ile enfekte olurlar. Avcılar ve kürklerin derileri ile çalışan kişiler yumurta bulunan dışkı tozunu soluyarak enfekte olabilirler.

Enfektif yumurtalar parçalanır ve bağırsak sistemine girerek onkosfer şeklini alır. Bu formlar dolaşıma girer ve öncelikle karaciğer ve akciğerlerde yerleşir fakat aynı zamanda beyinde de yerleşmeleri olasıdır.

Alveolar hidatid kist, uniloküler-sınırlayıcı ana kist-laminar membranı ile çevrelenmemiştir, alveolar veya bal peteği yapısında gelişir. Bu kist tomurcuklanma ile ekzojen büyüyebilir, en sonunda da karsinomayı andırır.

Epidemiyoloji

E. multiocularis öncelikle Kanada gibi kuzey bölgelerinde, önceki Sovyetler Birliği, Kuzey Japonya, Orta Avrupa ve ABD'deki Alaska, Montana, Kuzey ve Güney Dakota, Minnesota ve Iowa'da bulunmaktadır. Yaşam döngüsünün tilkiler ve farelerin organizmayı köpeklere ve kedilere ve sonunda insanlara bulaştırmasıyla ABD'nin diğer ortabatı bölgelerine de yayılabileceği hakkında delil bulunmaktadır.

Klinik Belirtiler

E. multilocularis yavaş gelişim göstermesi nedeniyle semptomlar görülmesinden yıllar önce insan dokularında bulunabilir. Karaciğerde, kistler karaciğerin büyümesi ve safra ve portal kanalların tıkanması ile sonuçta karsinomaya benzer. Sık olarak akciğere ve beyine metastaz yaparlar. *E. multilocularis* tarafından oluşturulan kötü beslenme, asit oluşumu ve portal yüksek tansiyon hepatik sirozun ortaya çıkmasına neden olur. İnsan şerit enfeksiyonları içinde *E. multilocularis* en öldürücü olanlardan biridir. Eğer tedavi edilmeden bırakılırsa ölüm oranı enfekte kişilerin yaklaşık olarak %70'idir.

Laboratuvar Tanı

E. granulosus'tan farklı olarak *E. multilocularis*'in doku şekli protoskoleks içermez ve bu materyal patologların dahi karsinoma ile karıştırabildiği tümöre benzer. Radyolojik prosedürler ve tarama teknikleri yardımcıdır ve serolojik yöntemler mevcuttur.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

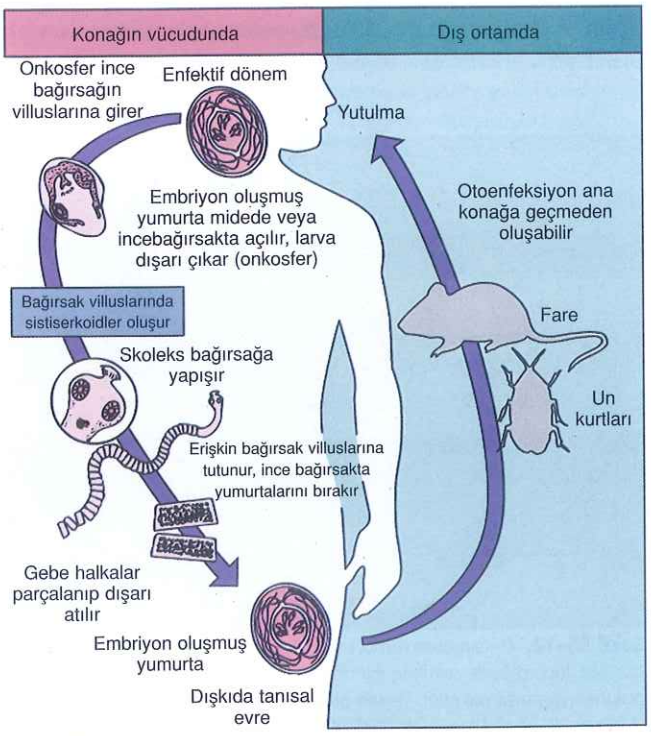
Özellikle eğer tüm hepatik alan rezekte edilebilirse kistlerin cerrahi olarak çıkarılması endikedir. Aynı cerrahi yaklaşım bir lobun rezekte edilebileceği akciğerdeki lezyonlara uygulanır. Mebendazol ve albendazol, *E. granulosus*'un tedavisinde kullanıldığı gibi klinik iyileşmelere neden olur. *E. granulosus*'taki gibi eğitim, uygun kişisel temizlik ve şeritlerin köpeklerden ve kedilerden arındırılması önemlidir. Çocuklarla temas eden hayvanları tedavi etmek kritiktir.

Hymenolepis nana

Fizyoloji ve Yapı

H. nana, **cüce şerit**, metrelerce uzun olabilen *Taenia*'ların aksine sadece 2 - 4 cm uzunluktadır. Aynı zamanda yaşam döngüsü basittir, her ne kadar fare ve kanatlı böcekler enfekte olarak yaşam döngüsüne katılabilirse de, ara konağa (Şekil 85-9) gereksinim duymaz.

Enfeksiyon embriyonlu yumurtalar alındığında başlar ve bağırsak villuslarında sistiserkoid larva evresi gelişir. Bu sistiserkoid larva dört musküler çekmen ve taç şeklindeki çengeller ile ince bağırsağa tutunur ve olgunlaşma sonucunda erişkin şerit yumurta dolu proglottidlerden meydana gelen bir strobila oluşturur. Dışkıya geçen yumurtalar hemen ve direkt olarak enfektiftirler, diğer bir yaşam döngüsünü başlatırlar.



Şekil 85–9. *H. nana*'nın yaşam döngüsü (cüce şerit)

Enfeksiyon enfekte ara konak böceklerin yutulmasıyla da alınabilir.

H. nana şerit sayısının çoğalması sonucu otoenfeksiyona da neden olabilir. Yumurtalar bağırsakta açılır, sistiserkoid larva gelişir ve daha sonra konağı terk etmeksizin erişkin şekil oluşur. Bu şerit sayısındaki artış şiddetli klinik semptomlar ile hiperenfeksiyona neden olur.

Epidemiyoloji

H. nana dünya çapında insanlarda yaygın olmakla birlikte farelerde de çok rastlanan bir parazittir. Kuzey Amerika'da en yaygın şerit enfeksiyonudur; sistiserkoid evresi genelde un kurtlarında gelişir; insanlar ve fareler bu böcekleri kontamine un ve buğdayla alabilirler. Çocuklar özellikle enfeksiyon riski altındadır, parazitin basit yaşam döngüsünden dolayı çocukları kreşlerde olan aileler bu organizmanın bulaşımının kontrolündeki problemler konusunda deneyimlidirler.

Klinik Belirtiler

Bağırsakta yalnızca birkaç şerit bulunması ile semptomlar görülmez. Ağır enfeksiyonlarda, özellikle eğer otoenfeksiyon ve hiperenfeksiyon meydana gelirse, hastalar ishal, karın ağrısı, baş ağrısı, iştahsızlık ve diğer belirsiz şikayetlerle karşı karşıya kalırlar.

Laboratuvar Tanı

Dışkı bakısı ile altı çengelli embriyo ve polar iplikçikleri olan karakteristik *H. nana* yumurtalarının görülmesiyle tanı konur (Şekil 85-10).

Şekil 85–10. *H. nana* yumurtası. Yumurtalar 30-45 µm çapında ve ince çeperli altı çengelli embriyo içerir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tercih edilen ilaç prazikuanteldir; alternatif olarak niklozamid kullanılır. Olguların tedavisi, özellikle aile ve kurumsal çevrelerde sağlık önlemlerinin alınması ve uygun kişisel temizlik *H. nana* bulaşımının kontrolu için gereklidir.

Hymenolepis diminuta

Fizyoloji ve Yapı

H. nana'ya çok benzeyen, *H. diminuta* öncelikle sıçanların ve farelerin şeridi dir, fakat insanlarda da görülür. *H. nana*'dan 20-60 cm arasındaki uzunluğu ile ayrılmaktadır. Skoleksde çengel bulunmaz, yumurtaları daha büyüktür, safra renkli ve polar iplikçikler içermez (Şekil 85-11). *H. diminuta*'nın yaşam döngüsü *H. nana*'dan daha komplekstir ve enfektif sistiserkoid evreye ulaşmak için böcek larvalarına ("un kurtları") gereksinimi vardır.

Epidemiyoloji

Enfeksiyonlar ABD dahil tüm dünyada görülmektedir. Kanatlı böcek larvaları ve diğer böcek larvaları *H. diminuta* yumurtaları içeren sıçan dışkılarını yediklerinde enfekte olurlar. İnsanlar kontamine olmuş tahıl ürünlerindeki (örn.; un, tahıl) böcek larvalarını (un kurtları) yuttuklarında enfekte olurlar.

Klinik Belirtiler

Hafif enfeksiyonlar semptom oluşturmaz, fakat çok sayıda şerit bulunması mide bulantısı, abdominal rahatsızlık, iştahsızlık ve ishale neden olur.

Şekil 85–11. *H. diminuta* yumurtası. Yumurtalar geniştir (70-85 x 60-80 µm) ve dış çeperden geniş bir boşlukla ayrılmış bir membranla çevrelenmiş altı çengelli embriyoya sahiptir.

Laboratuvar Tanı

Dışkı bakısında karakteristik safra renkli polar iplikçikleri olmayan yumurtalarla tanı konur.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

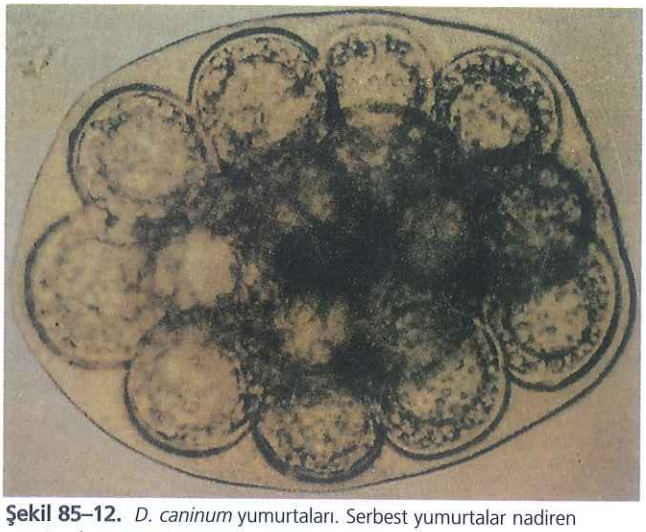
Tercih edilen ilaç niklozamiddir, prazikuantel alternatif olarak kullanılmaktadır. Tahıl ürünlerinin depolandığı ya da üretildiği yerlerdeki kemirgen kontrolü önemlidir. Tam ve dikkatli bir şekilde yapılmış denetlemelerle iyi pişmemiş tahıl ürünlerinde şeritlerin tespit edilmesi de önemlidir.

Dipylidium caninum

Fizyoloji ve Yapı

D. caninum, ortalama 15 cm uzunluğunda küçük bir şerit olup öncelikle köpeklerin ve kedilerin parazitidir, fakat özellikle ağızları enfekte evcil hayvanlar tarafından yalanan çocuklar olmak üzere insanları enfekte edebilir. Yaşam döngüsü köpek ve kedi pirelerindeki larva evresinin gelişimini kapsar. Bu pireler, enfekte ev hayvanlarının dişleri ile ezildiğinde, çocuk evcil hayvanı öperse ya da evcil hayvan çocuğu yalarsa dilinin üzerinden çocuğun ağzına geçebilir. Enfekte pirelerin yutulması ise bağırsak enfeksiyonlarına neden olabilir.

Olgun ve uçta bulunan progleottidlerin büyüklüğü ve şekillerinden dolayı, *D. caninum* sık olarak **bal kabağı tohumu şeridi** olarak isimlendirilir. Yumurtalar sert, şeffaf membran ile çevrili paketler içinde bulunması nedeniyle diğerlerinden ayrılırlar. Paket içerisinde 25 kadar yumurta bulunabilir ve seyrek olarak tek yumurta paket dışında serbest görülür.



Şekil 85–12. *D. caninum* yumurtaları. Serbest yumurtalar nadiren görülür. İnce çeperle çevrilmiş içinde 8-15 adet altı çengelli onkosfer bulunan yumurta paketleri yaygın olarak dışkı örneklerinde bulunur. (*Murray PR, et al: Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. Washington, DC, ASM Press, 1999'dan alınmıştır.*)

Epidemiyoloji

D. caninum özellikle çocuklarda olmak üzere tüm dünyada yaygındır. Yaygınlığı ve bulaşması direk olarak pirelerle enfekte olmuş köpekler ve kedilerle ilişkilidir.

Klinik Belirtiler

Hafif enfeksiyonlar asemptomatiktir; şerit sayısının çok arttığı durumda abdominal rahatsızlık, anal kaşıntı ve ishal görülür. Anal kaşıntı hareketli proglottidlerin aktif göçünün bir sonucudur.

Laboratuvar Tanı

Dışkı incelemesinde renksiz yumurta paketleri görülür (Şekil 85-12) ve hastalar tarafından dışkı içerisindeki proglottidler doktorlara getirilebilir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tercih edilen ilaç niklozamiddir; prazikuantel ve paromomisin alternatiflerdir. Köpek ve kediler bağırsak parazitlerinden arındırılmalı ve çocukların ağzını yalamasına izin verilmemelidir. Evcil hayvanlar pirelerinin yok edilmesi için tedavi edilmelidir.

Olgu Çalışması ve Sorular

30 yaşında bir İspanyol erkek fokal nörolojik nöbet sonrası Acil Servise girdi. Hasta son zamanlarda Meksika'dan göç etmişti ve nöbetten önce sağlığı iyi durumda idi. Nörolojik muayenede fokal bulgu görülmedi. Başın bilgisayarlı tomografi ile incelenmesi her iki serebral hemisferde multipl küçük kistik lezyonlar bulunduğunu ortaya çıkardı. Lezyonların bazılarında benekli kalsifikasyon belirlendi. Lomber ponksiyon serebropinal sıvıda glukoz seviyesi 65 mg/dl (normal) ve protein seviyesi 38 mg/dl (normal) bulundu. %5 nötrofil, %90 lenfositler ve %5 monositler ile birlikte lökosit sayımı 20/ mm^3 (anormal) bulundu. Pürifiye protein türevleri deri testi pozitif kontrollerle negatif bulundu. İnsan immün yetmezlik virusu için serolojik test negatif idi.

1. Bu hastanın nörolojik sürecinin farklı teşhisi neydi?
2. Hangi parazit ya da parazitler bu duruma neden olabilir?
3. Bu enfeksiyon için hangi tanı testleri vardır?
4. Bu hasta için tedavi edici seçenekler nelerdi?
5. İnsanlar bu parazitle nasıl enfekte olurlar?
6. Hangi doku kısımlarını (santral sinir sistemi hariç) kapsar? Enfeksiyonun bu ilave odağı nasıl belgelenir?

Kaynakça

Budke CM, Deplazes P, Torgenson PR: Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. Emerg Infect Dis 12:296-303, 2006.

Cabello FC: Salmon aquaculture and transmission of the fish tapeworm. Emerg Infect Dis 13:169-171, 2007.

Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 17:107-135, 2004.

Garcia HH, Jimenez JA, Escalante H: Cestodes. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Garcia HH, et al: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev 15:747-756, 2002.

Garcia LS: Diagnostic Medical Parasitology, 4th ed. Washington, DC, ASM Press, 2001.

Markell EK, John DT, Krotoski, WA: Markell and Voges' Medical Parasitology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

Sorvillo FJ, DeGiorgio C, Waterman SH: Deaths from cysticercosis, United States. Emerg Infect Dis 13:230-235, 2007.

Strickland GT: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

86

Artropotlar

Çeviren: Mehmet Tanyüksel ve Zeynep Güçlü Kılbaş

Artropodlar, bir milyondan fazla türü ile hayvanlar aleminin en büyüğüdür. Artropoda ailesi, vücudu segmentli, birkaç çift birleşik eklentiye sahip, bilateral simetrik ve hayvanların büyümesiyle periyodik olarak deri değiştiren sert kitinöz dış yapısı olan omurgasız hayvanları kapsamaktadır. Karakteristik olarak, artropodlar **metamorfoz** diye bilinen yöntem yoluyla yumurtadan erişkin şekline gelişmektedirler. Olgunlaşırken organizmalar, yumurta, larva ya da nimf, pupa (bazı insektlerde) ve erişkini içeren birçok farklı morfolojik aşama geçirirler. Artropodların beş sınıfı, sebep oldukları hastalıkların sayısı ve şiddeti itibariyle tıbbi öneme sahiptir: Myriapoda, Pentastomida, Crustacea, Chelicerata ve Insecta (Tablo 86-1).

Artropodlar veya larvaları birçok yolla insan sağlığını etkileyebilir. Çoğu artropod insan sağlığında indirekt olarak işlev görür, hastalığı bulaştırır fakat hastalık üretmezler. Artropodlar, uçtuklarında dışkıdan yiyeceklere enterik patojen taşıyarak mekanik olarak hastalığı nakledebilirler. En önemli özellikleri, çoğu artropodun, virüs, bakteri, protozoa ve metazoaların gelişme siklusu ve naklinde biyolojik **vektör ve arakonak** gibi rol alma yeteneğine sahip olmalarıdır (Tablo 86-2). Bazı artropodlar, ısırma ve sokma yoluyla direkt zarar verebilirler. Bit, uyuz akarı ve dokuya saldıran maggotlar gibi diğer türler gerçek parazit gibi davranabilir. Yine de diğer türler, hem parazit hem de hastalık vektörü gibi işlev görebilirler.

Tıbbi entomolojiyi detaylarıyla tartışmak bu bölümün amacı dışındadır. Onun yerine, bizim amacımız artropodlara ve onların insan hastalıklarıyla ilişkilerine kısa bir bakış açısı sağlamaktır. Artropodların tıbbi önemi, tedavisi ve artropot enfestasyonunun kontrolü ile ilgili detaylı bilgi bibliografyada listelenmiş kaynaklardan elde edilebilir.

Myriapoda

Kırkayaklar

Fizyoloji ve Yapı

Kırkayaklar, uzun, çok segmentli (15-181 segment), çok bacaklı, trakealı artropodlardır. Farklı baş ve gövdeye sahiptirler. Vücut dorsoventral olarak yassıdır ve her bir vücut segmenti bir çift bacak taşır. **Maksillipedl**er ya da zehir tırnakları ilk segmentte bulunmaktadır ve avın yakalanmasında kullanılırlar. Millipedler bazen kırkayaklarla sınıflandırılır, bununla beraber, millipedler kırkayakların zehir tırnağından yoksundur ve her segmentte iki çift bacağa sahiptir.

Epidemiyoloji

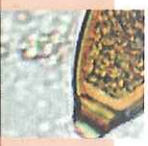
Kırkayakların çoğu yırtıcı insektivorlardır ve genellikle kütüklerin altı, çöplerin arası, eski binaların içi gibi karanlık, rutubetli çevrelerde bulunurlar. İnsan ısırıkları, tamamıyla açık hava aktiviteleri sırasında organizmayla kazara temas sonrasında oluşmaktadır.

Klinik Belirtiler

Kırkayak ısırıkları son derece ağrılı olabilir ve ısırık bölgesinde şişliğe neden olabilir. Kırkayak ısırıklarının insanlar üzerindeki etkilerine ilişkin bildiriler çelişkiler içermektedir. Orta ve güney Amerika ve Galapagos adalarında bulunan bir tür olan *Scolopendra gigantea*'nın birçok ölüme neden olduğu rapor edilmiştir. *Scolopendra* ve onunla ilişkili tropikal soyların haricindeki çoğu kırkayağın ısırığı insanlar için zararsızdır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Kırkayak ısırıklarının tedavisi Epsom tuzu solüsyonları veya sodyum bikarbonat kompreslerinin uygulanması gibi lokal tedbirleri içermektedir. Kontrol oturma yerlerinin yakınındaki çöplerin uzaklaştırılmasından oluşur.



Tablo 86-1. Tıbbi Öneme Sahip Artropod Sınıfları

Aile	Sınıf	Organizmalar
Arthropoda	Myriapoda	Kırkayaklar
	Pentastomida	Dil kurdu
	Crustacea	Kopepodlar, dekapodlar (yengeç ve kerevit)
	Chelicerata	Örümcekler, akrepler, akarlar, keneler
	Insecta	Sinekler, sivrisinekler, bitler, pireler, tahtakuruları, sokucu insektler

Pentestomida

Dil Kurtları

Pentastomidler ya da **dil kurtları**, reptillerden, kuşlardan ve memelilerden kan emen endoparazitlerdir. Taksonomik durumları belirsizdir. Bazı bilim adamları pentastomidleri artropodların içine dâhil etmektedir, çünkü larvaları yüzeysel olarak akarlarınkine benzerlik göstermektedir. Diğerleri bunları annelid olarak değerlendirir ve başka bir grup ise hala onları tamamen ayrı bir aile içerisine dâhil eder. Bu bölümün amacına uygun olarak, dil kurtları artropodlarla birlikte değerlendirilmiştir.

Fizyoloji ve Yapı

Dil kurtları, reptillerin, kuşların ve memelilerin başlıca nazal ve solunum yollarında yaşayan dejenere kurt benzeri artropodlardır. Erişkin pentastomidler, iki farklı vücut bölgesine (anteriorda baş veya sefalotoraks ve abdomen) sahip, beyaz, silindirik veya yassı parazitlerdir. Erişkinler uzundur, 1-10 cm uzunluğa erişebilir. Baş, ağız ve iki çift çengele sahiptir. Abdomen halkalı görülmesine rağmen segmentsizdir (Şekil 86-1). Pentastomidler sindirim ve üreme organlarına sahiptir, bununla beraber dolaşım ve solunum sistemleri yoktur.

Erişkin pentastomidler reptillerin akciğerlerinde ve memelilerin nazal yollarında bulunurlar. İnsanlarda dâhil birçok omurgalılar ara konak gibi davranabilirler. Embryonlu yumurtalar enfekte son konağın solunum sekresyonları veya dışkısı ile dışarı atılır; su ve sebzeleri kontamine eder ve bunlar birkaç olası arakonaktan (balık, kemirgen, keçi, koyun, insan) biri tarafından sindirilir. Yumurtalar bağırsakta açılır ve ilk larvalar bağırsak duvarından penetre olur ve peritona tutunur. Bu larvalar peritonda olgunlaşır ve enfektif larvalara dönüşür, iç organlarda enkiste olur ya da ölür ve kalsifiye hale gelir. Doku kesitlerinde, enkiste larvalar, asidofilik bezler, kitinöz kütikül ve organizmanın anterior ucunda bulunan çıkıntılı çengeller tarafından tanımlanabilir. Subkütiküler bezler ve çizgili kas lifleri kütikülün altında gözlenebilir.

İnsanlar yeterince pişmemiş enfekte reptil veya diğer son konakların etini veya enfektif larva içeren arakonakların (keçi, koyun vs.) enfekte olmuş etlerini yiyerek enfekte hale gelebilirler. Son durumda, enfektif larvalar mideden nazofarengeal dokulara göç eder, burada erişkin pentastomide dönüşür ve **halzoun sendromu**nun (klinik belirtiler bölümüne bakınız) semptomlarını meydana getirirler. Bu durumda, insan geçici son konak olarak düşünülmelidir.

Epidemiyoloji

Çoğu dil kurdu enfeksiyonları Avrupa, Afrika, Güney ve Orta Amerika'dan bildirilmiştir. Enfeksiyon Malezya'da yaygındır, burada otopsi çalışmaları insanların %45 kadarında **pentastomiyaz** olduğunu göstermiştir. Önceden tanımlandığı gibi enfeksiyon, pentastom yumurtaları ile kontamine su ya da çiğ sebzelerin alınması ya da enfekte hayvanların çiğ ya da iyi pişmemiş etlerinin tüketilmesi yoluyla oluşmaktadır.

Klinik Belirtiler

Çoğu olguda, enfeksiyon asemptomatiktir ve radyolojik incelemesi (kalsifiye larvalar), cerrahi veya otopsi sırasında tesadüfen bulunur. Pnömoni, pnömotoraks, peritonit, menenjit, nefrit ve tıkanma sarılığı pentastomid enfeksiyonlarına atfolunur, bununla birlikte hastalık ve parazitin varlığı arasındaki kesin nedensel ilişki sıklıkla mevcut değildir. Gözde lokalize enfeksiyonlar rapor edilmiştir, tahminen direkt inokülasyona sekonderdir.

Nazofarengeal dokuya erişkin pentastomların tutunmasıyla meydana gelen Halzoun sendromu farengeal rahatsızlık, paroksismal öksürük, aksırık, disfaji ve kusma ile karakterizedir. Boğulma nadiren bildirilmiştir.

Laboratuvar Tanı

Tanı, cerrahi veya otopside elde edilen biyopsi örneklerinde pentastomidlerin tanımlanması ile yapılır. Ara sıra, kalsifiye larvalar abdomen veya göğüs filmlerinde gözlenebilir ve tanıyı büyük olasılıkla destekler. Tanıda yararlı serolojik testler yoktur.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi genellikle gerekli değildir. Semptomatik hastalarda serbest ya da enkiste parazitlerin cerrahi olarak çıkarılması denenmelidir. Koruyucu tedbirler, kontamine sulardan sakınılması, et ve sebzelerin tam pişirilmesini içermektedir.

Crustacea

Crustacea'lar, tatlı ve tuzlu suların solungaçla solunum yapan başlıca artropodlarıdır. Tıbbi önemleri tatlı sularda bulunmalarıdır ve değişik kurtların ara konağı olarak davranmaktadırlar (Tablo 86-2).

Tablo 86-2. Artropodlar Tarafından Bulaştırılan Seçilmiş İnsan Hastalıkları

Primer Vektör veya Ara Konak	Hastalık	Etiyolojik Etken
Chelicerata		
Akar: *Leptotrombidium* türleri	Çalılık tifüsü (tsutsugamushi hastalığı)	*Rickettsia tsutsugamushi*
Akar: *Liponyssoides sanguineus*	Riketsiya çiçeği	*Rickettsia akari*
Kene: *Dermacentor* türleri	Tularemi	*Francisella tularensis*
Kene: *Dermacentor* türleri ve diğer Ixodid keneler	Kayalık dağlar benekli ateşi	*Rickettsia rickettsii*
Kene: *Dermacentor, Boophilus* türleri	Q Ateşi	*Coxiella burnetii*
Kene: *Dermacentor* türleri	Kolorado kene ateşi	*Orbivirus*
Kene: *Ornithodoros* türleri	Tekrarlayan ateş	*Borrelia* türleri
Kene: *Ixodes* türleri	Babezyoz	*Babesia microti*
Kene: *Ixodes* türleri	Lyme Hastalığı	*Borrelia burgdorferi*
Kene: *Dermacentor variabilis, Amblyomma americanum*	Ehrlichiosis	*Erhlichia risticii*
Crustacea		
Kopepod: *Cyclops* türleri	Difillobotriyaz	*Diphyllobothrium latum*
Kopepod: *Cyclops* türleri	Drakunkuliyaz	*Dracunculus medinensis*
Yengeç, kerevit: çeşitli tatlısu türleri	Paragonimiyaz	*Paragonimus westermani*
Insecta		
Bit: *Pediculus humanus*	Epidemik tifüs	*Rickettsia prowazekii*
Bit: *Pediculus humanus*	Siper ateşi	*Rickettsia quintana*
Bit: *Pediculus humanus*	Bit kaynaklı tekrarlayan ateş	*Borrelia recurrentis*
Pire: *Xenopsylla cheopis*, diğer çeşitli kemirgen pireleri	Veba	*Yersinia pestis*
Pire: *Xenopsylla cheopis*	Fare tifüsü	*Rickettsia typhi*
Pire: çeşitli türler	Dipilidiyaz	*Dipylidium caninum*
Tahtakurusu: *Triatoma, Panstrongylus* türleri	Chagas Hastalığı	*Trypanosoma cruzi*
Böcek: Un böceği	Hymenolepiyaz	*Hymenolepis nana*
Sinek, sivrisinek: *Glossina* türleri (çeçe sineği)	Afrika tripanozomiyaz	*Trypanosoma brucei rhodesiense* ve *T.b. gambiense*
Sinek, sivrisinek: *Simulium* türleri	Onkoserkiyaz	*Onchocerca volvulus*
Sinek, sivrisinek: *Chrysops* türleri	Tularemi	*Francisella tularensis*
Sinek, sivrisinek: *Phlebotomus* türleri, *Lutzomyia* türleri (kum sineği)	Leyşmanyaz	*Leishmania* türleri
Sinek, sivrisinek: *Phlebotomus* türleri	Bartonelloz	*Bartonella bacilliformis*
Sivrisinek: *Anopheles* türleri	Sıtma	*Plasmodium* türleri
Sivrisinek: *Aedes aegypti*	Sarı humma	Flavivirus
Sivrisinek: *Aedes* türleri	Dengue ateşi	Flavivirus

Devamı

Tablo 86-2. Artropodlar Tarafından Bulaştırılan Seçilmiş İnsan Hastalıkları—devamı

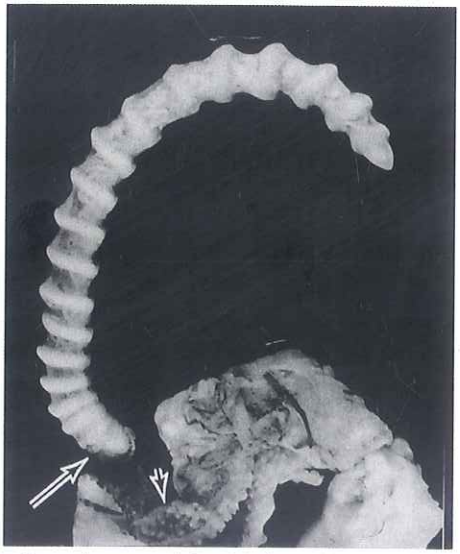
Primer Vektör veya Ara Konak	Hastalık	Etiyolojik Etken
Sivrisinek: *Culiseta melanura, Coquillettidia perturbans, Aedes vexans*	Doğu at ensefaliti	Alphavirus
Sivrisinek: *Aedes triseriatus*	La Crosse ensefaliti	Bunyavirus
Sivrisinek: *Culex* türleri	St. Louis ensefaliti	Flavivirus
Sivrisinek: *Culex* türleri	Venezuela at ensefaliti	Alphavirus
Sivrisinek: *Culex tarsalis*	Batı at ensefaliti	Alphavirus
Sivrisinek: çeşitli türler	Bancroft filariyazı	*Wuchereria bancrofti*
Sivrisinek: çeşitli türler	Malezya filariyazı	*Brugia* türleri
Sivrisinek: çeşitli türler	Dirofilaryaz	*Dirofilaria immitis*

Kopepodlar ya da su pireleri, *Cyclops* ve *Diaptomus* soyu tarafından temsil edilmektedir. **Dekapodlar** olarak adlandırılan daha büyük crustacea'lar yengeç ve kerevitleri kapsar. Bu crustacea'lar aynı zamanda akciğer kelebeği *Paragonimus westermani*'nin ikinci arakonağıdırlar (Tablo 86-2).

Kopepodlar

Fizyoloji ve Yapı

Kopepodlar, küçük, basit, suda yaşayan organizmalardır. Kabukları yoktur, bir çift maksillaya ve beş çift yüzme koluna sahiptir. Serbest ve parazitik formları bulunmaktadır. *Diaptomus* ve *Cyclops* soyları tıbbi açıdan önemlidir.



Şekil 86–1. Kaya pitonunun akciğerinin (kısa ok) solunum yüzeyine tutunmuş erişkin dişi pentastom (*Armillifer armillatus*). Kısa cephalotoraksa (uzun ok) ve uzun halkalı abdomene dikkat ediniz. *(Binford CH, Connor DH: Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases, vol 2. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1976'dan alınmıştır.)*

Kopepodlar, *Dracunculus medinensis* (drakunkulyaz), *Diphyllobothrium latum* (difilobotriyaz), *Gnathostoma spinigerum* (gnathostomiyaz) ve *Spirometra* türlerini (sparganoz) kapsayan birçok insan parazitinin yaşam döngüsünde arakonaklardır. Kopepodlar, bir olguda perirektal apse ile ilişkilendirilmiştir fakat genellikle insan enfeksiyonlarında primer neden olarak düşünülmemelidir.

Epidemiyoloji

Kopepodlar tüm dünyada yayılım gösterir, Avrupa ve tropik ülkelerde olduğu gibi ABD ve Kanada'da da helmint hastalıkları için ara konaklardır. İnsanlarda bu helmintik parazitlerle enfeksiyon, enfekte balıkların çiğ veya yetersiz pişmiş etlerinin tüketilmesi ya da kopepodlarla kontamine suların içilmesi sonucu oluşur. Parazit ve yumurta incelemeleri için alınan insan dışkı örneklerinde bulunan kopepodların yalancı-salgınları New York'dan rapor edilmiştir. Parazit ve yumurta incelemesi için toplanan konsantre dışkı örneklerinin %40 kadarı kopepod içerir ve bu oran muhtemelen bir hastane su kaynağının kontaminasyonu nedeniyledir. İnsanlarda kopepodlarla aşikar enfeksiyonun görüldüğü tek olgu bu hastaneden bildirilmiştir.

Klinik Belirtiler

Kopepodların arakonak olarak rol aldığı helmintik enfeksiyonlar ile ilişkili klinik belirtiler ve bulgular Bölüm 83 ve 85'de anlatılmıştır. İnsanlarda kopepodların belirgin enfeksiyona neden olduğu tek olgu 22 yaşında, Crohn hastalıklı ve perirektal apseli erkek hastadır. Apsenin drenajı ile pürülan materyal olduğu ve mikroskobik incelemesinde lökositlerle çevrelenmiş çok sayıda kopepod içerdiği görülmüştür. Kopepodların, filtre edilmemiş, kopepod ihtiva etmesi muhtemel musluk suyu ile hazırlanmış oturma banyoları sırasında perirektal lezyonlara neden olduğu

tahmin edilmektedir. Her ne kadar apse materyali içerisindeki kopepodlar canlı olsalar ve vücut dokusunda başarılı bir şekilde beslenebilseler de apsenin primer nedeninin çoğunlukla kopepodlar olmadığı düşünülmektedir.

Laboratuvar Tanı

Kopepodların arakonak olarak davrandığı helmintik enfeksiyonların laboratuvar tanısı Bölüm 83 ve 85'te anlatılmıştır. Genel olarak enfeksiyon, enfekte edici organizmanın klinik materyalde mikroskobik olarak saptanması ile göstermektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Kopepodlarla ilişkili helmintik enfeksiyonların spesifik tedavisi Bölüm 83 ve 85'te anlatılmıştır. Bu enfeksiyonlardan korunma, suların klorlanması, filtrasyonu ve tüm balıkların pişirilmesi gibi standart halk sağlığı tedbirlerine özen göstermeyi gerektirir. Enfekte insanların içme amaçlı kullanılan sularda yıkanmasına izin verilmemelidir ve şüpheli sulardan sakınılmalıdır.

Dekapodlar (Onbacaklılar)

Dekapodlar, karides, istakoz, kerevit ve yengeçleri kapsamaktadır. Bu hayvanların sefalotoraksları daima bir kabukla kaplıdır. Onlar anteriorda üç çift torasik uzantıya sahiptir ve bunlar iki kollu maksillipedlere modifiye olmaktadırlar; posteriorda beş çift torasik uzantıya sahiptir ve bunlar tek dallı bacaklara dönüşür. Yengeç ve kerevitler akciğer kelebeği *P. westermani*'nin ikinci arakonağı olarak tıbbi öneme sahiptir. *P. westermani* ile oluşan parazitik enfeksiyonun epidemiyolojik ve klinik özellikleri Bölüm 84'de tanımlanmıştır. Yengeç ve kerevitlerin uzun süre pişirilmesi *P. westermani* enfeksiyonundan korunmanın en etkili yoludur.

Chelicerata (Arachnida)

Örümcekler

Örümcekler, kolaylıkla tanınmasını sağlayan birçok karakteristik özelliğe sahiptir. Spesifik olarak sekiz bacağa sahiptirler, antenleri yoktur, vücutları iki bölüme ayrılır (sefalotoraks ve abdomen) ve arkada memeciklerle segmentsiz abdomene sahiptir. Tüm gerçek örümcekler zehir üretir ve ısırarak avlarını öldürürler; bununla birlikte az miktarı insan derisini delecek yeterli güçte birkaç zehirli dişe (**chelicerler**) ya da geçici lokal deri irritasyonundan daha fazlasına yol açan zehire sahiptirler. Zehirli örümcekler, **sistemik araknidizm** ve **nekrotik araknidizm**e neden olanlar diye sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırma, meydana gelen doku hasarı tipine dayanmaktadır.

Sistemik araknidizm öncelikle tarantula ve karadul örümcekleri tarafından meydana getirilir. Tarantulalar (Theraphosidae ailesi) tropik ve subtropiklerin büyük, tüylü örümcekleridir. Tarantulalar çok saldırgan olmadıklarından ve insan meskenlerinden uzak durduklarından çok az öneme sahiptirler. Isırıkları şiddetli ağrı ve ajitasyona neden olur, takibinde uyuşukluk ve uyku hali takip eder. Karadul örümceği, *Latrodectus mactans*, ABD'nin güneyinde ve batısında yaygındır. *Latrodectus*'un ilgili türleri bütün kıtaların ılıman ve tropikal bölgelerinde bulunur fakat hiçbiri evcil değildir, bu yüzden insanlarla temasları sınırlıdır.

Nekrotik araknidizm *Loxosceles* soyuna ait örümcekler tarafından meydana getirilir. Bu örümceklerin ısırmasıyla şiddetli doku reaksiyonları oluşabilir. *Loxosceles reclusa*, kahverengi keşiş örümceği, bu soyun tıbbi açıdan önemli örümceğidir.

Karadul Örümcekleri

FİZYOLOJİSİ VE YAPI

Dişi karadul örümceği (*L. mactans*), küre şeklinde, parlak, siyah abdomen gövdesinin ventral yüzeyindeki karakteristik turuncu ya da kırmızımsı kum saati sembolüyle kolaylıkla tanınır (Şekil 86-2). Dişiler 5-13,5 mm'ye kadar değişen boydadır fakat erkekler daha küçüktür.

Karadul örümceğinin zehiri kuvvetli periferal nörotoksindir ki, bu bir çift şeliser ya da çene benzeri yapı tarafından üretilmektedir. Yalnızca dişi *Latrodectus* örümceği insanlar için tehlikelidir; küçük, zayıf erkeklerin ısırıkları etkisizdir.

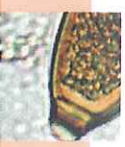
EPİDEMİYOLOJİ

Bu örümcekler, sıklıkla orman ve çalı yığınlarında, eski ahşap binalarda, mahzenlerde, içi boş kütüklerde ve tuvaletlerde bulunur. Bahsedilen bu yerlerdeki örümceklerin ısırıkları sıklıkla genital organlara, kalça ya da ekstremite yerleşimlidir. Karadul örümcekleri ABD'nin güneyinde yaygındır fakat hem yeni hem de eski dünyanın ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca bulunmaktadır.

KLİNİK BELİRTİLER

Zehirlenme olan birçok olguda klinik tablo enjekte edilen venomun miktarı, ısırığın lokalizasyonu ve hastanın yaşı, ağırlığı ve duyarlılığı gibi birçok faktöre bağlıdır. Isırıktan kısa bir süre sonra keskin bir ağrı olur fakat küçüktür veya hemen şişlik olmaz.

Şekil 86–2. Dişi karadul örümceği (*L. mactans*). *(Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*



Bunu lokal kızarıklık, şişlik ve yanma takip eder. Sistemik belirtiler ve semptomlar genellikle bir saat içinde meydana gelir ve kas krampları, göğüs ağrısı, bulantı, kusma, terleme, bağırsak spazmları ve görsel problemleri içerir. "Tahta karın tablosu"na yol açan abdominal tetanik kramplar oldukça karakteristiktir ve akut cerrahi karın tablosunu taklit edebilir. Akut semptomlar genellikle 48 saat içinde azalmaya başlar, bununla birlikte şiddetli olgularda paralizi ve komayı takiben kalp ya da solunum yetmezliği gelişebilir. Karadul örümceklerinin ısırıklarında mortalite %4-5 olarak tahmin edilmektedir.

TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Sağlıklı erişkinler genellikle iyileşir fakat küçük çocuklar veya direnci düşük insanlar bu ısırıklardan dolayı anlamlı biçimde sıkıntı çekerler ve tedavisiz bırakıldığında ölümle sonuçlanabilmektedir. Kas spazmı şiddetli olabilir ve kalsiyum glukonat veya diğer kas gevşetici ajanların intravenöz yoldan verilmesini gerektirebilir. Spesifik bir antivenin mevcuttur ve hali hazırda tedavinin temel seçeneğini oluşturur. Eğer ısırıktan kısa süre sonra verilirse faydalıdır. Hiperimmünize edilmiş atların serumundan hazırlandığından dolayı uygulamadan önce hastalar at serumuna karşı duyarlılık açısından test edilmelidir. Bilinen veya şüpheli ısırıklı vakaların takibinde hastaneye yatırılması tavsiye edilmektedir.

Evlerde örümcekleri kontrol etmenin en etkili ve en basit yolu iyi ev bakımıdır. Bu, örümcek ağlarının temizlenmesi ve ev etrafındaki ve barakalardaki döküntülerin titiz bir şekilde temizlenmesini içermektedir. Çocukların odun yığınları ve ağaç barakalarda oynaması engellenmelidir.

Kahverengi Keşiş Örümcekleri

FİZYOLOJİ VE YAPI

Nekrotik araknidizme yol açan örümcekler *Loxosceles* soyuna aittir. Bunlar sarıdan kahverengiye kadar değişik renklerdedirler ve nispeten uzun bacakları ile orta (5-10 mm uzunluğunda) büyüklüktedirler (Şekil 86-3). Genel olarak iki ayırıcı özellik gösterirler: sefalotoraksın dorsal yüzünde koyu renk keman ya da violin şeklinde işaret ve yarım daire oluşturacak şekilde üç çift halinde düzenlenmiş altı göz. Dişi ya da erkek örümcek tarafından enjekte edilen zehir nekrotoksindir (aynı zamanda hemolitik özelliklere de sahip olabilir) ve derin doku hasarı ile birlikte nekrotik lezyonlara yol açar.

EPİDEMİYOLOJİ

Loxosceles soyunun dört türü Amerika kıtasında bulunur. *L. reclusa* Güney ve Orta Amerika'da, *L. arizonica* Batı Amerika'da ve *L. laeta* Güney Amerika'da bulunur. *L. reclusa*, sıcak iklimlerde, odun yığınları ve yıkıntılarda, serin bölgelerde bodrum katı veya depo yerlerinde bulunur. *L. laeta* tuvaletlerde ve odaların köşelerinde bulunur. İnsanlar sadece korkutulur veya zarar verilirse örümcek tarafından ısırılır.

KLİNİK BELİRTİLER

Başlangıçta, *Loxosceles* türlerinin ısırığı ağrısız olma eğilimindedir, ama birkaç saat sonra ısırık bölgesinde kaşınma, şişlik ve acıma gelişebilir. Sıklıkla ısırık alanında vezikül veya kabarcık oluşabilir. Genel sistemik semptomlar genellikle nadirdir, fakat olduğu zaman titreme, baş ağrısı ve bulantı şeklinde görülebilir. Üç dört gün içerisinde kabarcığın kabuğu düşer ve bunu iyileşmeyen fakat haftalarca veya aylarca devam eden, ülserasyon ve yayılan nekroz takip eder.

Şekil 86–3. Dişi kahverengi keşiş örümceği (*L. laeta*). *(Profesör H Schenone'nin izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

İntravasküler koagulasyon ve hemoliz oluşabilir ve hemoglobinüri, kardiak ve renal yetmezlik eşlik etmektedir. Bu hemolitik sendrom yaşamı tehdit edici olabilir ve daha sık olarak *L. laeta* ısırığından sonra oluşur. Güney Amerika'da bu sendrom **viseral loksoselizm** olarak bilinmektedir.

TANI

Örümcek türlerinin ayırımını tek başına lezyonun görünümünden yapmak mümkün değildir. Buna rağmen geçerli olan tanı yöntemi genellikle delik noktasının etrafındaki kabarcık formasyonunun görünümüne ve gelişen lezyonun yapısına dayanmaktadır. Örümcek daha önce tanımlanan karakteristik özellikleri ile kolaylıkla tanınabilir. Bir ELISA yöntemi, kahverengi keşiş örümceğin ısırığının tanısının doğrulanması için geliştirilmiştir fakat her yerde bulunmamaktadır.

TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Kahverengi keşiş örümcek ısırığının tedavisi değişkendir ve nekrotik reaksiyonun şiddetine bağlıdır. ABD'de birçok ısırık önemsiz görülmektedir ve spesifik tedavi gerektirmez. Isırık yarasının temizlenmesi ve sekonder enfeksiyonları önlemek için tetanoz profilaksisi ve antibiyotik uygulaması endikasyonu vardır. Yara iyileşmesi genellikle komplikasyonsuzdur ve doğal yara iyileşme sürecini engellememek için debridman veya eksizyon 3-6 haftaya kadar uygulanmamalıdır. Eksizyon veya deri grefti 6-8 haftada iyileşmeyen yaralarda gerekebilir. Kortikosteroidlerle sistemik tedavi hemolitik sendromun tedavisinde yararlı olabilir

Şekil 86–4. Akrep (*Centruroides* türü). *(Dr JC Cokendolpher'in izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

fakat kutanöz nekrozun önlenmesinde veya tedavisinde ispatlanmış çok az etkisi vardır. ABD'de mevcut olmasa da viseral loksoselizmin tedavisinde Güney Amerika'da bir antivenin kullanılmaktadır.

Koruyucu tedbirler karadul örümceği için bahsedilenlere benzerdir. *Loxosceles* (ve diğerleri) örümcekleri, konutlarda insektisid bileşikleri ile kontrol altına alınabilir.

Akrepler

Fizyoloji ve Yapısı

Tipik olarak akrep, vücudun sonunda anteriorde göze çarpan kıskaç benzeri pençeleri (veya **pedipalpler**), dört çift yürüme bacağı ve eğilen, içi boş, iğne benzeri gittikçe incelen sistemik şekildeki abdomeniyle uzun şekildedir (Şekil 86-4). Akrep rahatsız edildiğinde, savunma için iğnesini kullanmaktadır. Hem dişi hem de erkek akrepler sokabilir. Zehir, abdomende iki zehir bezinden iğnesi ile enjekte edilir. Çoğu akrep, insan derisini geçemez veya gerçek hasarı yapacak yeterlilikte zehir enjekte edemezler; bununla beraber, birkaç türü ölüme neden olabilen ağrılı yaralar oluşturabilme yeteneğindedir.

Epidemiyoloji

Tehlikeli olduğu düşünülen akrepler Amerika'nın güney batısında, Meksika ve Venezuela'da bulunabilir. Bunlar, yılda 1000 kadar ölümden sorumlu olan, *Centruroides* soyundaki birkaç türü içerir. Yine *Tityus*'un birkaç türü de önemlidir ve Trinidad, Arjantin, Brezilya, Guyana ve Venezuela'da bulunur. Beş yaşın altındaki çocukların akrepler tarafından sokulması büyük olasılıkla öldürücü olabilir.

Akrepler gece yaşamlarını sürdürmektedir, gün boyunca kütük, kaya altı ve diğer karanlık rutubetli yerlerde gizlenmiş kalırlar. Ayakkabılar, havlular, kıyafet ve dolaplarda saklanarak, geceleri, insanların meskenlerine saldırırlar.

Klinik Belirtiler

Bir hastada akrep sokmasının etkisi, çok değişkendir ve akrebin türü ve yaşı, enjekte ettiği zehirin miktarı ve cinsi, sokulan kişinin yaşı, boyutları ve duyarlılığı gibi faktörlere bağlıdır. Birçok akrep sokması göreceli olarak toksik değildir ve sadece lokal semptomlar oluştururken, diğerleri oldukça ciddi olabilir. Akrepler iki tip zehir üretir: nörotoksin ve hemorajik veya hemolitik toksin. Hemolitik toksin, sokulan bölgede, yayılan ağrı, şişlik, renk bozulması ve nekrozu içeren lokal reaksiyonlardan sorumludur. Nörotoksin, minimal lokal reaksiyon üretir fakat, üşüme, terleme, aşırı tükürük, konuşma ve yutma zorluğu, kas spazmı, taşikardi ve genel krizi içeren oldukça ciddi sistemik etkiler meydana gelir. Ciddi olgularda, pulmoner ödem ve solunum felcine bağlı ölüm oluşabilir.

Tanı

Tek noktalı deri penetrasyonunun fiziksel kanıtı ile birleşen lokal ya da sistemik belirtiler ve semptomlar, genellikle tanı konmasında yeterlidir. Hasta, akrebi gözlemlemiş ve tanımlanması için getirmiş olabilir. Akrepler, nispeten kolay tanımlanmasına rağmen, akreplere oldukça benzeyen diğer zehirsiz örümceklerin farkına varmak önemlidir. Eğer taksonomik olarak kuşkular varsa entomolog ya da parazitologlara danışılmalıdır.

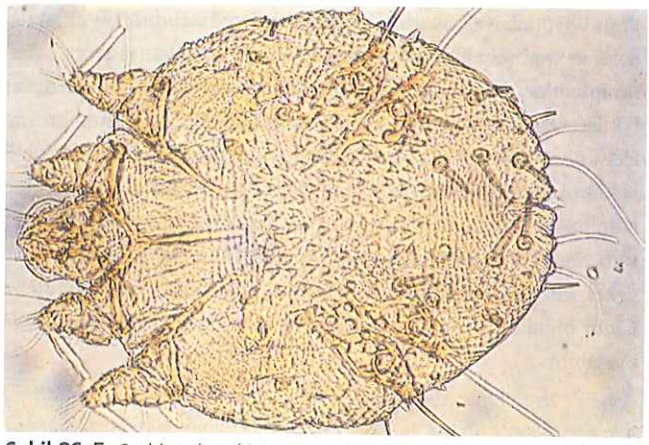
Tedavi, Korunma ve Kontrol

Akrep sokmalarında yaklaşım çok değişkenlik gösterir. Sistemik semptomlar bulunmadığında geçici tedavi yeterli olabilir. Ağrı, analjezikler ya da ksilokainin lokal enjeksiyonu ile hafifletilebilir; bununla beraber, opiatlar toksisiteyi arttırabilir. Lokal kriyoterapi şişliği azaltabilir ve toksinin sistemik absorbsiyonunu geciktirir. Sıcak sargılar vazodilatasyon meydana getirir ve sistemik olarak toksinin yayılmasını hızlandırabilir ve bundan dolayı kontrendikedir. Antivenin mevcuttur ve eğer sokma sonrasında hemen uygulanırsa etkilidir. Sistemik semptomlu çok küçük çocuklarda tıbben acil gibi tedavi edilmelidir. Sistemik semptomlar ve şok destek tedavisi ile tedavi edilmelidir.

Önleyici tedbirler akrep popülasyonunu azaltmak için kimyasal pestisitlerin kullanımını içerir. Konutlar etrafındaki yıkıntıların kaldırılması saklanma ve üreme yerlerini azaltabilir.

Akarlar

Akarlar, kese şeklinde vücutla karakterize, antensiz, sekiz bacaklı, küçük artropodlardır. Çok sayıda akar türü serbest yaşar ya da genelde diğer omurgalılarla (kuşlar, kemirgenler vb.) beraber bulunur ve nadir durumlarda insanlarda dermatite neden olabilir. Gerçek insan paraziti olarak ya da gerçek tıbbi problemler oluşturduğu düşünülen akarların sayısı oldukça azdır ve insan kaşıntı akarı (*Sarcoptes scabiei*), insan folikül akarı (*Demodex folliculorum*) ve pire akarını içerir. Akarlar üç yolla insanları etkilemektedirler: dermatite neden olarak, enfeksiyöz hastalıkların vektörü olarak ve allerjen kaynağı fonksiyonu görerek.



Şekil 86–5. Scabies akarı (*Sarcoptes* türü). *(Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Kaşıntı Akarları

FİZYOLOJİ VE YAPI

Kaşıntı akarı (*S. scabiei*) **skabiyez**, **uyuz** ya da **kaşıntı** olarak da bilinen enfeksiyöz deri hastalıklarına neden olur. Erişkin akarlar, oval, kese benzeri vücutları ile ortalama 300-400 µm uzunluğundadır ve birinci ve ikinci bacak çiftleri üçüncü ve dördüncü çiftlerden genişçe ayrılmıştır (Şekil 86-5). Vücut dorsalde enine paralel kabartı, diken ve kıllara sahiptir. Yumurtaları 100-150 µm ölçüsündedir.

Erişkin akarlar deriye girer, epidermisin üst katmanında serpijinöz (yılanvari kıvrımlı oluşum) tüneller oluşturur. Dişi akar yumurtalarını derideki tünellere yumurtlar ve aynı zamanda larval ve nimf dönemleri de derideki tünellerde gelişir. Dişi akar, iki ay kadar epidermal tünellerde yaşar, yumurta yumurtlar ve dışkılamaktadır. Karakteristik olarak, enfestasyonun öncelikli yerleri, parmak arası ve popliteal kıvrımlar, bilek ve kasık bölgeleri ve meme altı kıvrımlarıdır. Akarların varlığı ve sekresyonları, bulaşmış bölgelerde şiddetli kaşıntıya yol açar. Akarlar, zorunlu parazitlerdir ve süresiz olarak tek konakta kendilerini idame ettirebilirler.

EPİDEMİYOLOJİ

Uyuz, dünya çapında prevalansı yaklaşık 300 milyon olgu olarak tahmin edilen, kozmopolit dağılımlıdır. Akarlar, evcil hayvanlar ve insanların zorunlu parazitidir, bununla birlikte konaktan uzaklaşarak saatler günler boyunca sağ kalabilir, böylece yayılımını hızlandırır. Bulaşma, direkt temas veya kıyafet gibi kontamine eşyalarla temas yoluyla oluşur. Seksüel geçiş yeterli sayıda belgelenmiştir. Vücudun diğer bölgelerine enfeksiyonun bulaşması, etkilenmiş kişiler tarafından akarın kaşıma ve elle transferi yoluyla olmaktadır. Uyuz, gündüz bakım merkezleri, huzurevi, askeri kamplar ve hapishane gibi kalabalık koşullardaki insanlar arasında salgın biçiminde meydana gelebilir.

KLİNİK BELİRTİLER

Klinik olarak göze çarpan semptom genellikle parmak arası kıvrımlar ve kenarları, kalça, dış genital bölge, bilek ve dirseklerde şiddetli kaşıntıdır. Komplike olmamış lezyonlar kısa, hafif yükselmiş kutanöz tüneller olarak gözlenir. Tünelin bittiği yerde genellikle dişi akarı içeren bir vezikül vardır. Şiddetli kaşıntı, genellikle kaşımaya sekonder, ciltte sıyrıklara neden olur ve sırasıyla kabuklanma ve sekonder bakteriyel enfeksiyona yol açar. Hastalar ilk semptomlarını temastan haftalar veya aylar sonra yaşarlar, buna rağmen daha önceki temasta duyarlı hale gelmiş kişilerde inkübasyon periyodu 1-4 gün kadar kısa olabilir. Konak aşırı duyarlılığı (gecikmiş veya tip 4) uyuza bağlı değişik klinik belirtilerin oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

Bazı immün yetmezlikli insanlarda, aşırı soyulma ve kabuk bağlama ile seyreden yaygın dermatit ve epidermiste binlerce akarın varlığı ile karakterize, uyuzun değişik bir varyantı (**Norveç uyuzu** olarak adlandırılır) görülebilir. Bu hastalık oldukça bulaşıcıdır ve *S. scabiei*'nin baskılanmasında konak immünitesi de önemli bir rol oynamaktadır.

TANI

Uyuzun klinik tanısı karakteristik lezyonlara ve bunların dağılımına dayanmaktadır. Uyuzun kesin tanısı deri kazıntısında akarın gösterilmesine bağlıdır. Erişkin akar en sık yeni tünellerin son kısmında bulunduğu için bu bölgelerden kazıntı yapmak en iyisidir. Bu kazıntı temiz bir lama yerleştirilir, %20'lik potasyum hidroksit solüsyonundan 1-2 damla eklemek yoluyla temizlenir, lamel ile kapatılır ve mikroskobun kısık ışığı altında incelenir. Deneyimle akar ve yumurtaları tanınabilir. Deri biyopsisi, doku kesitlerindeki akar ve yumurtalarını ortaya çıkarabilir.

TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Skabiyez için standart ve en etkili tedavi %1'lik gamma benzen hekzaklorid (lindane) ile hazırlanmış losyondur. Haftalık aralıklarla bir veya iki uygulama (baştan ayak parmağına kadar) uyuza karşı etkilidir. Lindan, deri tarafından emilir ve tekrarlayan uygulamaları toksik olabilir. Bu nedenle yeni doğanlarda, küçük çocuklarda veya hamile ve süt veren kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Yakın zamanda %5'lik permetrin kremi (Elimite) uyuz tedavisinde lindan solüsyonunun yerini almıştır. Klinik çalışmalar permetrinin lindandan daha etkili ve daha az toksik olduğunu göstermiştir. Skabiyez tedavisinde kullanılan diğer preparatlar crotamiton sülfür (%6) preparatı, benzil benzoat ve tetraetilthiuram monosülfidi içerir. Son iki preparat ABD'de mevcut değildir.

Uyuzdan korunmanın primer yolu yeterli hijyen alışkanlıkları, şahsi temizlik ve elbise ve yatak çarşaflarının düzenli aralıklarla yıkanmasıdır. Sekonder korunma, enfekte kişilerin ve muhtemel ev halkı ile seksüel temasta bulundukları kişilerin test edilmesini ve tedavisini içerir. Epidemi varlığında tüm etkilenmiş kişiler ve onların temasta bulundukları insanların tedavisi gerekli olabilir. Bunu, çevrenin temizlenmesi (örneğin kıyafetlerin ve çarşafların kaynatılması) ve tekrarını engelleyici çalışmaların sürdürülmesi izler.

İnsan Folikül Akarları

FİZYOLOJİ VE YAPI

İnsan folikül akarları, *Demodex* soyundaki iki türü içerir; *D. folliculorum* ve *D. brevis*. Bu akarlar, solucan benzeri vücutları, dört çift kısa bacağı ve halkalı abdomeniyle ufak (0,1-0,4mm) organizmalardır. *D. folliculorum* en çok erişkin insanların yüzünde kıl foliküllerinde parazitlenir, hâlbuki *D. brevis* baş ve gövdedeki sebasöz bezlerde bulunur.

EPİDEMİYOLOJİ

Demodex soyundaki organizmalar insan derisinin zorunlu parazitleridir ve dağılımları kozmopolittir. Küçük çocuklarda enfestasyonlar yaygın değildir ve ergenlik dönemiyle artar. Erişkinlerin %50-100'ünün bu akarlarla enfeste olduğu tahmin edilmektedir.

KLİNİK BELİRTİLER (Klinik Olgu 86-1)

İnsan hastalıklarında *Demodex* türlerinin rolü belirsizdir. Akne, yüzde siyah kabartılar, blefarit, kafa derisinde anormallikler ve trunkal kızarıklık ile ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, *Demodex* enfestasyonlarından sonuçlanan yaygın papular folikülit, kazanılmış immun yetmezliği olan insanlarda tanımlanmıştır. Kişisel hijyenin zayıf olması, artmış sebum üretimi, akara aşırı duyarlılık ve bağışıklığın baskılanması, konak duyarlılığını ve *Demodex* enfestasyonlarının klinik görünümünü arttırabilir. Bu akarlarla enfeste çoğu insan asemptomatiktir.

TANI

Akarlar, enfeste foliküllerden çıkarılan materyalde mikroskobik olarak gösterilebilir. Yüz derisinin histolojik kesitlerinde rastlantısal olarak saptanabilir.

Klinik Olgu 86–1. *Demodex* Foliküliti

Antille ve arkadaşları (Arch Dermatol 140:457-460, 2004), 49 yaşında erkek hastada *Demodex* foliküliti olgusu bildirmişlerdir. Hasta 12 yıldır rosaeası vardı, yanaklarda ve alında telenjiektazik ve papiller rosaea ile başvurdu. Siprofloksasin ile yapılan aralıklı sistemik tedaviye rağmen genel durumu progresif olarak kötüye gitti. Altı ay öncesinde hasta antihipertansif ve antiürisemik tedavi haricindeki tüm tedavilerini bıraktı. Alternatif olarak klindamisin solüsyonu ve %0,03'lük tacrolimus merhemi ile günde bir kez yapılan tedavi başlangıçta etkiliydi ve iyi tolere edildi. Buna rağmen hasta üç hafta sonra yoğun eritem ve geniş püstül ile seyreden akut bir atak geçirdi. Püstülden yapılan yaymada, biyopsi materyalinde de gözlenen ve rosaea tanısını doğrulayan, bol miktarda *Demodex* akarlarına rastlandı. Tacrolimus tedavisi kesildi ve sistemik siprofloksasin tedavisi ile atak hızla geriledi. Siprofloksasin tedavisi bir ay sonra kesildi ve 11 aylık takipte tekrarlama gözlenmedi. Bu olgu tacrolimusun immünsupresif etkisinin foliküler *Demodex* akarlarının büyümesini hızlandırmasına ve püstüler dermatite neden olmasına bir örnektir.

TEDAVİ

Etkili tedavi, %1 gamma benzen hekzakloridin bir kez uygulamasını içermektedir.

Çalılık Uyuzu Akarları

FİZYOLOJİ VE YAPI

Çalılık uyuzunu, Trombiculidae ailesindeki akarların larvaları neden olmaktadır. Erişkin trombikülid akarları çimen ve çalıları enfeste eder; larvaları insanlara ve diğer omurgalılara saldırır, şiddetli dermatit meydana getirir. Bu larvalar üç çift bacağa sahiptir ve karakteristik olarak kuştüyü benzeri tüylerle kaplıdır.

Larvalar, oldukça küçüktür ve zorlukla görülebilir, doku sıvılarıyla beslenirken ağız parçalarını çengel gibi kullanan, deriye tutunmuş kırmızımsı noktalar şeklindedirler. Tipik olarak, dar ve sıkı kıyafetlerin olduğu bilekler, koltuk altları, kasık ve bel çevresi gibi deri bölgelerine tutunurlar. Beslendikten sonra, doymuş larvalar toprağa düşer, burada gömlek değiştirir ve yeraltında nimfler ve erişkinlere dönüşür.

EPİDEMİYOLOJİ

Kuzey Amerika'daki önemli olan türler *Eutrombicula alfreddugesi* ve *E. splendens* larvalarını içerir. Avrupa'da önemli tür hasat akarı *Trombicula autumnalis*'tir. Çalılık uyuzu, kampçılar ve piknikçiler gibi açık havada bulunan kişilerde özellikle problemdir. Avrupa ve Amerika'da şiddetli kaşıntılı lezyonlarla ilişkilidir, bununla birlikte Asya, Avustralya ve Batı Pasifik kıyılarında çalılık tifüsü veya tsutsugamushi ateşi (*Rickettsia tsutsugamushi*) riketsiyal hastalıklarının vektörü olarak rol oynamaktadır (Tablo 86-2).

KLİNİK BELİRTİLER

Akar tutunduğu zaman deriye tükürük enjekte ettiğinde şiddetli kaşıntı ve dermatit meydana gelir. Deri lezyonları, papüle ilerleyen küçük eritematöz lekeler gibi görülür ve haftalarca kalabilir. Akar larvaları, kızarmış, şişmiş alanın merkezinde görülebilir. İrritasyon, uykuyu bölen ve ateşe neden olan şiddette olabilir. Sıyrılmış derilerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ortaya çıkabilir.

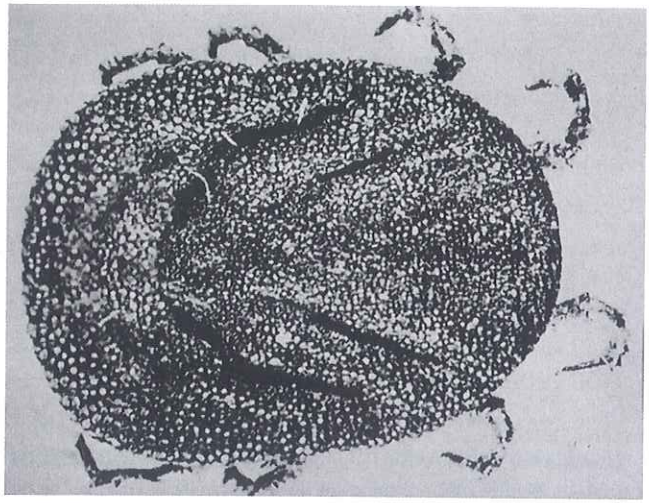
TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Çalılık uyuzu akarı tarafından meydana gelen dermatitin tedavisi büyük ölçüde semptomatiktir ve antipruritikler, antihistaminikler ve steroidleri içerir. N,N-9-dietil-m-toluamid (DEET) gibi insekt repellentlerinin kullanımı bu akarlarla enfeste bölgelere giden kişilerin korunmasına biraz yardım edebilir.

Keneler

Fizyoloji ve Yapısı

Keneler, insanlarda dahil bir dizi omurgalıların kan emen ektoparazitleridir. Keneler konağa özgüllükten ziyade fırsatçıdır ve bir dizi büyük ve küçük hayvandan kan emme eğilimindedirler. Keneler, yumurta, larva, nimf ve olgun dönemleri içeren dört



Şekil 86–6. Yumuşak kene (*Ornithodoros* türü). *(Strickland GT: Hunter's Tropical Medicine, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991'den alınmıştır.)*

yaşam döngüsüne sahiptirler. Larva, nimf ve erişkinler bütünüyle kan emici olmasına rağmen genellikle insanları ısıran erişkin kenedir.

Keneler, Ixodidae ya da sert keneler ve Argasidae ya da yumuşak keneler olarak bilinen iki büyük aileden oluşmaktadır. Yumuşak keneler, sert dorsal skutumdan yoksun olan vücuda sahiptir, ağız parçaları ventralde lokalize olmuştur ve yukarıdan görülemezler (Şekil 86-6). Sert keneler, sert dorsal tabaka ya da skutuma sahiptir, ağız parçaları yukarıdan açıkça görülür (Şekil 86-7). Hem sert hem de yumuşak keneler insanların ektoparazitidir. Yumuşak keneler, öncelikle beslenme davranışlarıyla sert kenelerden farklıdır. Yumuşak keneler dakikalar ya da en fazla birkaç saatte beslenmesini tamamlar; sert keneler yavaş yavaş beslenir, doymuş hale gelmeleri 7-9 gün almaktadır.

Şekil 86–7. Sert kene (*I. dammini*). *(Profesör A Spielman'ın izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Epidemiyoloji

Keneler dünya genelinde ormanlık ve kırsal bölgelerde bulunur. Kuzey Amerika'da sert kenelerin en önemli türleri, *Dermacentor variabilis* (Amerika köpek kenesi), *D. andersoni* (Rocky Dağı orman kenesi), *Amblyomma americanum* (yalnız yıldız kenesi), *Rhipicephalus sanguineus* (kahverengi köpek kenesi) ve *Ixodes dammini* (geyik kenesi)'yi içerir. Bu keneler, Amerika'nın her yerinde değişken olarak bulunur ve Kayalık dağlar benekli ateşi (*Dermacentor* türleri), tularemi (*Dermacentor* türleri), Q ateşi (*Dermacentor* türleri), Lyme hastalığı (*Ixodes* türleri), babezyoz (*Ixodes* türleri) ve ehrlichiosisi (*D. variabilis* ve *A. americanum*) içeren birçok enfeksiyöz hastalığın önemli vektörleridir (Tablo 86-2). *Ornithodoros* soyundaki yumuşak keneler batıda sınırlı bölgelerde tekrarlayan ateş spiroketlerini (*Borrelia* türleri) bulaştırırlar (Tablo 86-2). Genellikle, kene maruziyeti açısından risk, ormanlık bölgelerde açık hava aktivitelerinde bulunan insanları kapsar. Kene maruziyeti, çoğunlukla keneler ve diğer ektoparazitler için konak işi gören küçük kemirgenler tarafından, ikamet edilen kırsal kulübelerde kalma sırasında da meydana gelebilir.

Klinik Belirtiler (Klinik Olgu 86-2)

Kene ısırığı genellikle minör öneme sahiptir ve küçük eritamatöz papülle sınırlıdır. Kene ısırığının daha ciddi sonuçları; beslenme esnasında kene tarafından salınan maddelerden gelişen bir paralizi tipini, insanlar ve diğer hayvanların birçok riketsiyal, bakteriyel, viral, spiroketal ve protozoon hastalıkların bulaşmasını içermektedir.

Keneler, vücudun herhangi bir noktasına tutunabilir fakat sıklıkla kafa derisi, saç çizgisi, kulaklar, koltuk altı ve kasıkları tercih ederler. İlk ısırık genellikle ağrısızdır ve kenenin varlığı temas sonrası birkaç saat hissedilmeyebilir. Kene düştükten veya elle çıkarıldıktan sonra bu bölge kızarık, ağrılı ve kaşıntılı hale gelebilir. Bu lezyon, özellikle elle çıkarma sonrasında ağız parçalarının kalmasıyla, ikincil olarak enfekte ve nekrotik hale gelebilir.

Klinik Olgu 86–2. Afrika Kene Isırık Ateşi

Owen ve arkadaşları (Arch Dermatol 142:1312-1314, 2006), Zimbabve'den iş seyahatinden dönen ve grip benzeri hastalık ve inokülasyon skarı ile başvuran orta yaşlı bir bayan olgu bildirmişlerdir; kadında ayrıca av çiftliğine seyahat hikayesi de mevcuttu. Cilt lezyonuna yapılan biyopsi enfeksiyöz patojenle uyumlu histopatolojik sonuç vermiştir. İmmüno histokimyasal boyama riketsiya organizmalarının varlığını doğrulamıştır. Hastanın hikâyesi, klinik belirti ve bulgular ışığında Afrika kene ısırık ateşi tanısı konmuştur. Hasta doksisiklinle tedavi edilmiş ve komplikasyonsuz olarak iyileşmiştir.

Afrika kene ısırık ateşi uluslar arası seyahat yapanlarda yakın zamanda önemli bir hastalık olarak ortaya çıkan riketsiyal hastalıktır. Vektörü Sahra altı Afrika'da endemik olan *Amblyomma* kenesidir. Bu keneler yoluyla nakledilen birçok riketsiyal hastalıklardan sadece birine örnektir.

Üç kene türünün -*D. andersoni*, *D. variabilis* ve *A. americanum*- **kene paralizisi**ne neden olduğu rapor edilmiştir. Bu, solunum baskılanması ve ölüme sebep olabilen, asendan gevşek paralizi, ateş ve genel intoksikasyonla karakterizedir. Bu paralizi kene tükürüğünden salgılanan toksik maddelerden dolayıdır ve kenenin uzaklaştırılması yoluyla tersine döndürülebilir. Kene paralizi çoğunlukla küçük çocuklarda gözlenmiştir ve kene yapışması santral sinir sistemine yakın yerleşimli ise görülmektedir (örneğin, kafa derisi, baş, boyun).

Keneler, Lyme hastalığı, kayalık dağlar benekli ateşi, ehrlichiosis, Kolorado kene ateşi, tekrarlayan ateş, tularemi, Q ateşi ve babezyoz gibi enfeksiyonların bulaştırılmasında da rol alır (Tablo 86-2). Bu enfeksiyonların klinik ve mikrobiyolojik görünümlerinin tartışılması için okuyucuların bu kitabın uygun bölümlerine bakması önerilir.

Tanı

Kene ısırığı ve kene kaynaklı hastalıkların tanısı, genellikle kenenin bulunması ya da kene ile enfeste bölgelere maruz kalma hikâyesine dayanmaktadır. Erişkin kene gibi organizmaların tanısı genellikle kolaydır ve segmentasyon görülmeyen, dört çift bacağa sahip ve dorsoventral olarak basık olan organizmanın gözlenmesine dayanmaktadır (Şekil 86-6 ve 86-7). Daha ileri tanımlama istenirse entomolog veya parazitolog ile görüşülmelidir. Spesifik kene kaynaklı enfeksiyöz hastalıkların tanısı bu kitabın ayrı bölümlerinde yazılmıştır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tutunan kenenin erken çıkarılması primer öneme sahiptir ve penslerle cilde mümkün olan en yakın yerden kene gövdesinin sıkıca tutulması ve sabit bir traksiyonla başarılabilir. Kenenin döndürülmemesine ve parçalanmamasına özen gösterilmelidir, çünkü bu durum ağız parçalarının deride kalmasına veya potansiyel enfeksiyöz materyali yaraya enjekte etmesine neden olur. Kenenin çıkarılmasında sabit traksiyon, zararlı uyarı veya oklüsif tekniklerden daha üstündür. Kene çıkarıldıktan sonra yara temizlenmeli ve sekonder enfeksiyon açısından gözlenmelidir. Keneler oldukça enfeksiyöz ajanları barındırdığından klinisyenler kenenin çıkarılması sırasında uygun enfeksiyon kontrol tedbirlerini (Örneğin eldiven kullanılması, el yıkama, kene ve kontamine materyallerin uygun şekilde atılması) almalıdır.

Kene enfeste bölgelerde koruyucu tedbirler topukları, bilekleri, beli ve boynu kapatan rahat koruyucu elbiselerin giyilmesini içerir, böylece keneler cilde tutunma fırsatı bulamazlar. N,N-9-dietil-m-toluamid (DEET) gibi insekt repellentleri genellikle etkilidir. İnsanlar ve evde beslenen hayvanlar kenelerle enfeste bölgeleri ziyaret ettikten sonra gözden geçirilmelidir.

İnsekta

İnsektler ya da **altıbacaklılar (hexapod'lar)** tüm artropod sınıflarının en önemli ve en büyüğünü oluşturmaktadır, bilinen bütün hayvan türlerinin yaklaşık %70'ini oluşturur. İnsektler; sivrisinekler, sinekler, pireler, bitler, hamamböceği, arılar, yaban arıları, böcekler ve güveler gibi hayvanları içerir. İnsektlerin vücutları üç bölümden oluşur; baş, toraks ve abdomen ve bir çift antenleri, üç çift eklentileri, bir ya da iki çift kanatları vardır veya kanatsızdırlar. Herhangi bir insektin tıbbi önemi, yaşam şekli özellikle ağız parçaları ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkilidir. İnsektler birçok patojen bakteri, virüs, protozoon ve metazoon için vektör görevini yürütmektedir. Belirli insektler, patojenlerin bulaştırılmasında sadece mekanik vektör görevini görürken hâlbuki diğer patojenler, insekt vücudunda gelişme döngüsünü geçirmekte ya da çoğalmaktadırlar. İnsektlerin patojenleri bulaştırma şekli değişkendir ve bu bölümde tartışılmıştır. İnsektler aynı zamanda, ısırıklarıyla mekanik hasara, enjekte ettikleri toksinlerle kimyasal hasara, ısırık ve sokma ile aktardıkları materyallerle alerjik reaksiyonlara yol açarak patojen olabilirler. Otuzdan fazla insekt dizisi mevcuttur fakat bunlardan sadece major tıbbi öneme sahip olanlar bu bölümde tartışılmıştır.

Kan Emen Diptera'lar

Diptera uçan insektlerin büyük bir grubunu oluşturur. Bütün dipteralar, bir çift fonksiyonel membranöz kanada ve deriyi delmek kan veya doku sıvısını emmek için uyarlanmış ağız parçalarının değişik modifikasyonlarına sahiptir. En önemli özellikleri; leyşmanyaz, tripanazomiyaz, sıtma, filaryaz, onkoserkiyaz, tularemi, bartenolloz ve viral ensefalitler gibi birçok enfeksiyöz hastalığın mekanik veya biyolojik vektörü olarak rol almalarıdır (Tablo 86-2). Sivrisinekler, kum sinekleri ve karasinekleri içeren kan emici sineklerin tamamı hastalıkları insana bulaştırma kapasitesindedirler. At sinekleri ve ahır sinekleri gibi diğer dipteralar, acı veren ağrılı ısırıklara yol açabilir, fakat insan patojenlerini nakledip etmedikleri bilinmemektedir. Her ne kadar yaygın ev sinekleri ısırmasa da, viral, bakteriyel ve protozoon bir dizi enfeksiyonun insan vücuduna mekanik geçişini gerçekleştirebilir. Kan emici sineklerle nakledilen enfeksiyöz hastalıklara bu kitabın diğer bölümlerinde geniş olarak bahsedilmiştir. Bir sonraki bölüm, bu insektlerin ısırıklarından kaynaklanan hasar ve insan deri ve dokularına aktarılan tükürük salgılarının etkileriyle ilgilidir.

Sivrisinekler

FİZYOLOJİ VE YAPI

Erişkin sivrisinekler küçüktür ve narin bacaklara, bir çift kanata, uzun antenlere ve delici ve emici olarak adapte olmuş oldukça uzun ağız parçalarına sahiptir. Sivrisineklerin (Culicidae) iki büyük ailesi Anophelinae ve Culicinae yaşam döngüleri ve gelişmelerinde birtakım benzerlikleri paylaşırlar. Yumurtalarını suya veya su yakınına bırakırlar, iyi uçucudurlar ve nektar ve şekerle beslenirler. Çoğu türün dişileri aynı zamanda kanla beslenir, bu her bir defada 100-200 yumurta yumurtlamaları için gereklidir. Dişiler, 2-4 günde bir kanla beslenebilirler. Beslenme sırasında dişi sivrisinek, konakta mekanik hasar meydana getiren

tükürük enjekte eder fakat aynı zamanda hastalık bulaştırabilir ve erken veya gecikmiş immün reaksiyonlar yol açabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Anophelinae ailesi içinde, *Anopheles* soyu insan sıtmasının bulaştırılmasından sorumlu türleri içerir. Tropiklerde, bu sivrisinekler yağış miktarıyla ilişkili olarak sürekli ürerler. Bu türler, sıtmayı bulaştırma kapasitelerine göre farklılık gösterir ve her bir coğrafik bölgede sıtma vektörü olarak rol alan türlerin sayısı azdır. *A. gambiae* Sahra altı Afrika'da sıtmanın önemli bir vektörüdür.

Culicinae alt ailesinin en büyük soyu olan *Aedes* sivrisinekleri tropiklerden kuzey kutbuna kadar tüm bölgelerde bulunur. Bu türler, bataklık ya da tundralarda ve çayır ya da su baskını olan yerlerdeki toplulukları istila edebilirler, yabani hayvanlar, çiftlik hayvanları ve insanlar üzerinde şiddetli etkiye sahiptir. Sarıhumma sivrisineği *A. aeypti*, genellikle insan yapımı konteynerlarda (çiçek saksısı, oluklar ve konserve kutuları) çoğalır ve tüm dünyada kentsel çevrelerde sarı humma ve dengue hummasının primer vektörüdür.

KLİNİK BELİRTİLER

Sivrisinek ısırmasıyla oluşan mekanik hasar genellikle çok küçüktür fakat orta şiddette ağrı ve irritasyonda eşlik edebilir. Isırık sonrası birkaç dakika sonra genellikle küçük, kırmızı kabarıklıkla çevrelenmiş noktasal alan oluşur. Gecikmiş reaksiyonlar olarak kaşınma, şişlik ve yara bölgesinin kızarması görülür. Derinin tahrişi sonrası sekonder enfeksiyon gelişebilir.

TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Tıbbi bakım genellikle sekonder enfeksiyon meydana gelmedikçe ısırık için yapılmamaktadır. Lokal anestezikler ya da antistaminikler sivrisinek ısırık reaksiyonlarına müdahale etmede yararlı olabilir.

Sivrisinek enfeste alanlarda koruyucu tedbirler pencerelere perde, cibinlik ve koruyucu kıyafetlerin kullanımını içerir. DEET gibi insekt repellentleri genellikle etkilidir. İnsektisidlerin kullanımını gerektiren sivrisinek kontrol tedbirleri bazı bölgelerde etkilidir.

Gnatlar ve Isıran Titrersinekler

FİZYOLOJİ VE YAPI

Ceratopogonid'ler ingilizce olarak "**gnat'lar, midges** ve **punkies**" gibi isimlerle ifade edilen çeşitli küçük kum sinekleri olarak tanımlanmaktadırlar. İnsanlara saldıran sineklerin çoğunluğu *Culicoides* soyuna aittir; çok ufak (0,5-4 mm uzunluğunda) ve sıradan pencere tüllerinin ince gözeneklerinden geçebilecek yeterlilikte incedirler. Dişiler kan emer ve tipik olarak çok sayıda saldırabildikleri alacakaranlıkta beslenirler.

EPİDEMİYOLOJİ

Isıran titrersinekler, tuzlu bataklıkların yakınındaki kumsal ve tatil bölgelerinde önemli böceklerdir. *Culicoides* soyundakiler Afrika'da ve Yeni Dünya tropiklerinde filaryazın başlıca vektörleridir.

KLİNİK BELİRTİLER

Isıran titrersineklerlerin ağız parçaları neşter gibidir ve ağrılı ısırık oluşturur. Isırıklar saatler ya da günler süren lokal lezyonlar oluşturabilir.

TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Lokal tedavi, losyonlar, anestezikler ve antiseptik tedbirlerle geçicidir. Pestisidler ve repellentlerle çoğalma bölgelerine mücadele, bu pestlerin yaygın türlerinin bazılarına karşı yararlı olabilir.

Kum Sinekleri (Sand flies)

FİZYOLOJİ VE YAPI

Kum sinekleri ya da güve sinekleri Psychodidae ailesinin tek alt ailesine (Phlebotominae) aittirler. İnsan, köpek ve rodentlerden kan emen, küçük (1-3 mm), ince, tüylü, zayıf uçan insektlerdir. Leyşmanyazı içeren çok sayıda enfeksiyonu bulaştırmaktadırlar (Tablo 86-2). Dişi sinekler enfekte insandan kan emdiğinde enfekte hale gelmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Phlebotom larvaları, nemli toprak, taş duvar, çöp yığınları gibi susuz habitatlarda gelişir. Çoğu bölgede kum sinekleri zararlı haşarat gibi problemlere neden olur. Akdeniz, Orta Doğu, Asya, Hindistan ve Latin Amerika'da leyşmanyaz gibi enfeksiyöz hastalıkların vektörüdür.

KLİNİK BELİRTİLER

Isırık ağrılı olabilir ve lokal lezyonun etrafı kaşıntılıdır. Duyarlı insanlarda alerjik reksiyonlar oluşabilir. **Kum sineği ateşi**, ciddi frontal başağrısı, halsizlik, retro-orbital ağrı, anoreksi ve bulantı ile karakterizedir.

TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Kum sinekleri insektisidlere oldukça duyarlıdır, çoğaldıkları bölgelere ve pencere perdelerine uygulanmalıdır. Çeşitli insekt repellentleri de kullanılabilir.

Kara Sinekler (Blackflies)

FİZYOLOJİ VE YAPI

Simuliidae ailesinin üyeleri yaygın olarak **karasinek** ya da **buffalo sivrisinekleri** olarak adlandırılmaktadır. 1-5 mm büyüklüğünde, kamburdurlar ve deriyi yırtabilen altı bıçaktan oluşan ağız organellerine sahiptir (Şekil 86-8). Karasinekler kan emici insektlerdir ve hızlı akan dere ve nehirlerde ürerler. Onkoserkaryazın vektörlüğü gibi büyük önemi bulunmaktadır (Tablo 86-2).

Şekil 86–8. Karasinek (*Simulium* türü), onkoserkaryaz vektörü. *(Dr S Meredith'in izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

EPİDEMİYOLOJİ

Karasinekler, onkoserkaryazın vektörlüğünü yaptığı Afrika ve Güney Amerika'da yaygındır. Kuzey Amerika'da, Kanada ve ABD'nin kuzeyindeki göller bölgesi çevresinde yaygındır. Bu bölgelerde bulunan balıkçı ve avcılara sıkıntı vermektedir. Fazla olduklarında, önemli kan kayıplarına neden olabilir ve evcil ve vahşi hayvanlar için büyük tehdit oluşturabilirler.

KLİNİK BELİRTİLER

Karasinek ısırığından sonra insanlarda çeşitli yanıtlar gözlenmiştir. Dişinin ısırığı deri yüzeyini kesebilir ve sinek uçtuktan sonra bir süre daha devam eden kanamaya neden olur. Genellikle ısırık bölgesinde farklı bir hemorajik nokta vardır. Çok sayıdaki ısırık önemli miktarda kan kayıplarıyla sonuçlanabilir. Isırık ağrılıdır ve lokal enflamasyon, kaşıntı ve şişlik eşlik eder.

Lokal reaksiyona, kişinin duyarlılığına ve ısırık sayısına bağlı olarak değişen sistemik yanıtta eşlik edebilir. Bu sendrom **karasinek ateşi** olarak bilinir ve başağrısı, ateş ve adenit ile göze çarpar. Genellikle 48 saatte geriler ve sineğin tükürük sekresyonuna aşırı duyarlılık reaksiyonunu düşündürmektedir.

Karasinek ısırığına lokal ve sistemik yanıtlara ilaveten, Brezilya'nın bazı bölgelerinde karasinek ısırığı sonrasında **hemorajik sendrom** tanımlanmıştır. Bu sendrom trombositopenik purpuraya benzer ve mukozal kanama ile ilişkili lokal ve yaygın kutanöz hemorajiler ile karakterizedir. Bu hemorajik sendromun, çok sayıda ısırık nedeniyle meydana gelen toksine yanıt ya da aşırı duyarlılık fenomeninden oluşabileceği düşünülmektedir.

TANI

Karasinek ısırığı karakteristik olarak lezyon alanında subkutanöz hemoraji ve kurumuş kan noktası ile göze çarpar. Hemorajik sendromlu insanlarda trombosit sayısı azalmıştır; bu kanama zamanını uzatır ve hastaların yaklaşık yarısında pıhtı oluşumunu zayıflatır.

TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL

Tedavi, lokal kaşıntı ve şişliği hafifletici, genel palyatif tedbirleri (anestezikler, antistaminikler ve losyonlar gibi) içermektedir. Hemorajik sendromlu hastalar kortikosteroid tedavisi ile göze çarpan düzelme göstermiştir.

Önleyici tedbirler, koruyucu kıyafetleri içerir. Genelde, insekt repellentleri karasineklere karşı etkisizdir. Birtakım kontroller, nehir ve akarsulara insektisidlerin dökülmesiyle başarılabilmektedir.

At ve Geyik Sinekleri

Tabanidae ailesi, başlıca hayvanlara saldıran at sinekleri, geyik sinekleri, gadfly diye isimlendirilen at sineği ve mango sineğini içine alan türlerden oluşur. Büyüktürler, boyutları 7 mm'den 30 mm'ye kadar uzanmaktadır. Erkekler bitki özsuyu, dişileri kan ile beslenir. Isırma hareketinde, dişi sinek kan akmasına neden olan derin yara bırakır ve sinek buradan kan içer. Sineğin ağız parçaları bir konakta kontamine olup, organizmaları bir diğerine transfer edince, bu sinekler, enfeksiyöz hastalıkların mekanik vektörü gibi işlev görürler. Bu sinekler, insanlarda enfeksiyöz hastalıkların önemli vektörleri olarak düşünülmemektedir.

Muskoid Sinekler

Fizyoloji ve Yapı

Muskoid sinekler, tıbbi açıdan önemli üç insekti içerir: ev sineği *Musca domestica*; ahır sineği *Stomoxys calcitrans* ve **çeçe sineği** *Glossina* soyu. Ahır sineği sıklıkla ev sineğine benzer, çoğu bakteriyel, viral ve protozoal enfeksiyonların kısa süreli mekanik vektörlüğünü yerine getirme yeteneğine sahip gerçek kan emicilerdir. Çeçe sineği de (Şekil 86-9) sokan sineklerdir ve Afrika tripanozomiyazı *Trypanosoma brucei rhodesiense* ve *T. b. gambiense* için ara konak ve biyolojik vektördürler. Yaygın ev sinekleri, delmeyen veya kontamine etmeyen sinek soylarını temsil etmektedir. Yaşama ve beslenme alışkanlıkları nedeniyle çeşitli ajanları insanlara mekanik yolla aktarırlar.

Epidemiyoloji

Çeçe sinekleri, Afrika'nın orta ve doğu bölgelerinde bulunur, insanları ve hayvanları enfekte eden tripanozomların ara konak ve biyolojik vektörü olarak tıbbi ve veteriner açıdan büyük önemi vardır. Ev sinekleri ve ahır sinekleri yayılımı kozmopolittir ve yetersiz sanitasyonun göstergesidirler. Ev sineği, *M. domestica* yumurtalarını, larva veya maggotlarının gelişebilmeleri için, yiyecek olabilecek her yere (dışkı, çöp, çürüyen bitkiler) bırakırlar. Ahır sinekleri yaygın olarak yumurtalarını varoş topluluklarında bulunan biçilmiş otlar ve çürümüş bitki kümesi gibi nemli ve çürümüş bitkilere bırakırlar.

Şekil 86–9. Çeçe sineği, Afrika tripanozomiyaz vektörü. *(Wellcome Vakfı, Ltd, Berkhamsted izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Klinik Olgu 86–3. Furunkular Miyaz

Bakos ve arkadaşları (Arch Dermatol 143:123-124, 2007), sağ bacak iç bölümünde, iki haftadır, ağrılı inflamatuar nodül hikayesine sahip, 54 yaşında kadın hasta bildirmişlerdir. O bölgede bir böcek tarafından ısırıldığını hayalen hatırlamıştır. Çevreleyen inflamatuar reaksiyonu tedavi etmek için uygulanan bir haftalık antibiyotik tedavisinden sonra kötü bir şekilde sınırlanmış ve üzerindeki bir delikten serosanginöz sıvı sızan nodül gözlenmiştir. Dermoskopi, etrafı dilate kan damarları ile çevrili santral delik tespit etmiş, bu delikten ekstremitesi üzerinde siyah çengel benzeri dikenleri olan sarımsı yapı çıkarılmıştır. Bu *Dermatobia hominis* (insan sineği) larvasının posterior ucuna uymaktaydı. Bu lezyon iki tabaka yara bantı ile 24 saat boyunca kapatılmış ve hareketsiz ölü larva nazik bir şekilde sıkılarak ve forsepsle çıkarılmıştır. *D. hominis* ile oluşan furunkular miyaz tropikal Amerika ülkelerinde yaygın bir hastalıktır. Furunkular miyaz, özellikle tropik ülkelerden seyahatten dönenlerde, rutin tedaviye yanıt vermeyen kabarık lezyonlarda tanıda akla getirilmelidir.

Korunma ve Kontrol

Çeçe sineği populasyonlarının kontrolü problemlidir, çünkü öncelikle kırsal ve gelişmemiş bölgelerde dağılımı yaygındır. Insekt repellentleri ve insektisitler erişkin sineklere karşı etkili olabilir. Sanitasyonun iyileştirilmesi ev sineklerinin kontrolünde önemlidir. Bitki kalıntıları, yağmurdan ya da yıkıntılardan korunmalıdır.

Miyaza Neden Olan Sinekler (Klinik Olgu 86-3)

Miyaz, insan dokularında parazit olarak yaşayan maggotlar tarafından meydana getirilen hastalığa verilen terimdir. Klinik olarak, miyaz kuşattığı vücut bölümlerine (nasal, intestinal ya da üriner miyaz gibi) göre sınıflandırılabilir. Miyaz oluşturan sineklerin sayısı ve yaşam stili gereksinimlerindeki farklılıklar oldukça büyüktür. Sadece konak ilişkileri ve daha önemli birkaç türün bu bölümde anlatılması yeğlenmiştir.

Spesifik miyaz, larvalarının gelişmesi için konağa gereksinimi olan sinekler tarafından oluşturulan miyazı işaret eder. Önemli örneklerden biri insan sineği, *Dermatobia hominis*, Meksika ve Orta ve Güney Amerika'nın nemli bölgelerinde bulunur. Erişkin dişi sinek, hayvan ya da insanlardan kan emerken kan emici sineklerin ya da sivrisineklerin abdomenine yumurtalarını bırakır. İnsektlerin ısırmasıyla meydana gelen yaradan larvalar deriye girer. Larvalar 40-50 günde gelişir, bu dönemde **çıban** olarak bilinen ağrılı lezyonlar görülür. Larvalar olgunlaştığında, pupaya dönüşmek için konağı terk eder. Meydana gelen lezyonların iyileşmesi haftalar, aylar alır ve sekonder olarak enfekte olabilirler. Larvalar deriyi terk etmeden ölürse apse oluşmaktadır.

Semispesifik miyaz, çürümüş hayvan veya bitkilere normal olarak yumurtalarını bırakan sinekler tarafından meydana getirilir; girişin yara varlığı ile kolaylaştırıldığı konakta oluşur. Bu grubun temsilcileri, yeşil sinek *Phaenicia*; mavi sinek *Cochliomyia* ve siyah sinek *Phormia*'yı içerir. Bu sinekler dünya çapında yaygındır ve sanitasyonun yetersiz olduğunu yerlerde varlığı kolaylaşır. Ara sıra, hayvan ve insanlardaki açık yaralara yumurtalarını bırakırlar. İnsanlarda miyaza neden olan diğer grup et sinekleri veya sarkofagaidlerdir. Bu sinekler dünya çapında yaygındır ve normalde çürümüş maddelerle beslenir. Yiyeceklerde larvaları bulunabilir, eğer sindirilirse enfeksiyon kaynağı görevi görür.

Rastlantısal miyaza neden olan sineklerin konaklarda gelişmeye gereksinimleri yoktur. Rastlantısal enfeksiyon, yumurtalar oral veya genitoüriner açılıklara bırakıldığında meydana gelebilir ve çıkan larvalar intestinal ya da genitoüriner bölge içine ulaşırlar. Rastlantısal myiasise neden olan sinekler genel olarak ev sineklerini olan *M. domestica*'yı kapsar.

Kan Emen Bitler

Fizyoloji ve Yapı

Kanla beslenen parazitler gibi insanları enfekte eden birkaç bit türüne (*Anoplura*) rağmen, sadece vücut biti tifüs ve siper ateşinde riketsiyaların vektörü gibi ve tekrarlayan ateşte spiroketlerin vektörü olarak tıpta önemlidir (Tablo 86-2). **Vücut biti** *Pediculus humanus* ve **baş biti** *P. humanus capitis* uzun, kanatsız, üç çift bacaklı yassı insektlerdir ve ağız parçaları deriyi delmek ve kan

Şekil 86–10. Vücut biti (*P. humanus*). *(Oxford Bilimsel Filmleri, Ltd [Dr RJ Warren] izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

emmek için adapte olmuştur (Şekil 86-10). Kasık ya da **yengeç biti** *Phthirus pubis* kısadır, ikinci ve üçüncü bacaklardaki tırnakları ile yengeç benzeri abdomene sahiptir (Şekil 86-11).

Epidemiyoloji

Baş biti salgınları, ABD'de özellikle okul çocukları arasında sıklıkla rapor edilmektedir. Baş biti saçlarda bulunur ve saç tarakları veya şapkaların paylaşılması ya da fiziksel temas yoluyla nakledilir. Kasık biti, vücudun perianal bölgelerinde ve kasık kılları etrafında kanla beslenerek yaşarlar. Bir insandan diğerine sıklıkla seksüel temas ve kontamine tuvalet oturarak ya da kıyafetlerle nakledilir. Vücut biti genellikle kıyafetlerde bulunur. Baş ya da kasık bitinden farklı olarak, beslenmek için vücutta hareket eder ve yiyecek kan bulduktan sonra kıyafetlere geri dönerler. Bitlerin hepsi kan emme esnasında vücuda tükürük sıvıları bırakırlar, bu insan konakta değişen derecelerde duyarlılığa neden olur.

Şekil 86–11. Kasık biti (*P. pubis*). *(Dr RV Southcott'un izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Klinik Belirtiler

Şiddetli kaşıntı, bit tarafından enfestasyonun en yaygın özelliğidir (**pedikuloz**). Hasta, kulaklar, yüz, boyun ve omuzların etrafında kaşıntılı, kırmızı papüllere sahip olabilir. Sekonder enfeksiyon ve bölgesel adenopati görülebilir.

Tanı

Tanı, kaşıntı şikayeti olan hastadan bit ya da yumurtalarının gösterilmesi yoluyla yapılır. Sıklıkla hasta insektleri fark eder ve tanı telefonla yapılabilir. Yumurtalar ya da **sirkeler**, saçlarda (baş ve kasık biti) ya da kıyafetlerde (vücut biti) tutunmuş bulunabilen beyaz yuvarlak cisimlerdir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Gamma benzen hekzaklorid (lindan) losyonunun bütün vücuda uygulanması ve 24 saat tutulması bit için etkili tedavidir. Etkilenmiş bölgelerdeki kılların traş edilmesi arzu edilir. Kıyafetlerdeki erişkin bitler, lindan ya da DDT tozu uygulanması veya kaynatma yoluyla yok edilebilir. Bitler iki haftadan daha fazla çevrede yaşayabilir; bu nedenle, fırça, tarak ve yatak gibi malzemeler pedikulisidlerle muamele edilmeli ya da kaynatılmalıdır.

Başlıca korunma için en iyi strateji eğitim ve iyi hijyen davranışlarının uygulanmasıdır. İkincil korunma okullarda, gündüz bakım merkezlerinde, askeri kamplarda ve diğer kurumlarda rutin denetim politikası (örn. baş inspeksiyonu) yoluyla yapılabilir. Repellentler, kalabalık koşullarda temas riski yüksek insanlar için gerekli olabilir.

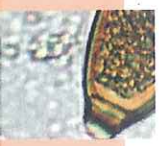
Pireler

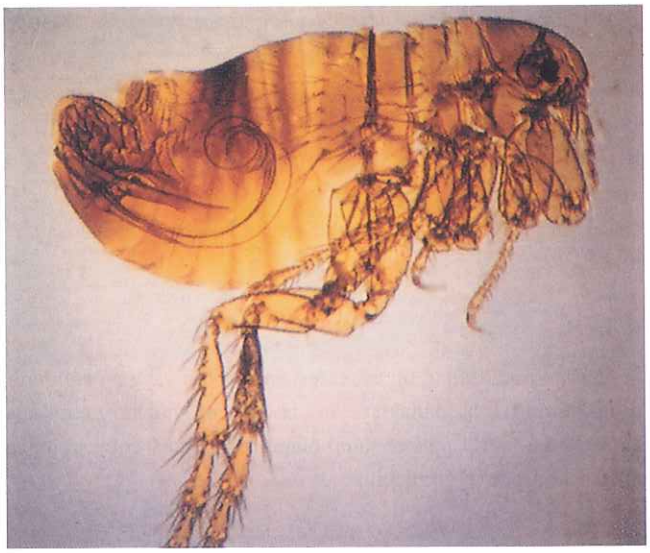
Fizyoloji ve Yapı

Pireler (*Siphonaptera*) küçük, vücutları yanlardan basık kanatsız insektlerdir ve uzun bacakları zıplamaya adapte olmuştur (Şekil 86-12). Ağız parçaları konaktan kan emmek ya da sifon gibi çekmek için uyarlanmıştır.

Epidemiyoloji

Pireler dağılımda kozmopolittir. Çoğu tür belirli konaklara adapte olmuştur; bununla birlikte, özellikle öncelikli konaklarından mahrum kaldıklarında, insanlarla kolayca beslenebilirler. Pireler, ara sıra insanları enfekte eden, kemirgen (*Hymenolepis* türleri) ve





Şekil 86–12. Pire. *(Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

köpek (*Dipylidium caninum*) şeritleri için ara konak olduğu gibi, veba ve fare tifüsü vektörü olmasıyla da önem teşkil eder.

İnsan derisini istila etmeyen pirelerin çoğunluğuna rağmen, **kum piresi** olarak da adlandırılan *Tunga penetrans*, deriyi aktif olarak istila etmek yoluyla oldukça büyük tahribata neden olabilir. Dişi kum piresi, çoğunlukla ayak parmakları arasına ya da ayak tırnağı altına deri içine yuva yapar, burada kan emer ve yumurtalarını yumurtlamaktadır. Kum piresi Afrika ve Uzakdoğu da olduğu gibi Amerika'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinde de bulunur. Bulaştırdığı insan patojeni bilinmemektedir.

Klinik Belirtiler

Diğer kan emen artropodların ısırıklarıyla olduğu gibi, pire ısırıkları değişen şiddette kaşıntılı, eritematöz lezyonlarla sonuçlanır ki bu ısırılan kişinin hassasiyeti ve enfestasyonun yoğunluğuna bağlıdır. Pire tükürüğüyle oluşan irritasyon, küçük, kırmızı izden diffüz kırmızı lekelere kadar değişen fiziksel bulgular meydana getirebilir. Sekonder enfeksiyonlarla komplikasyon oluşabilir.

Cildin kum piresi tarafından invazyonu, ağrılı ve kaşıntılı olan eritematöz papüle neden olur. Enfeste doku ağır iltihaplı ve ülserli hale gelebilir. Sekonder enfeksiyon yaygındır. Ağır olgularda, enfestasyon tetanoz ya da amputasyonla sonuçlanan gazlı gangrenle komplike olabilir.

Tanı

Pire enfestasyonunun tanısı, sıkıntı veren ısırığa sahip ve aynı zamanda evcil hayvan (köpek ya da kedi) sahibi olan, hastalarda düşünülür. Hastanın ve evcil hayvanın muayenesinde genellikle karakteristik insekti gösterir. Tungiyazın tanısı, yangılı lezyonun merkezinde deri yüzeyinden dışarı çıkmış kum piresi abdomeninin koyu kısmının meydana çıkarılması yoluyla yapılır.

Şekil 86–13. Tahtakurusu. (*C. lectularis*). *(Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

Tedavi, Korunma ve Kontrol

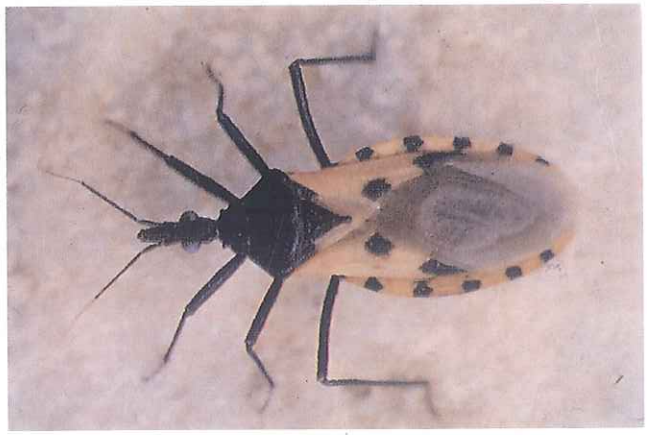
Antipruritik ve antihistaminikler ile geçici tedavi çoğu pire ısırığı için gereklidir. Kum piresinin cerrahi olarak çıkarılması da gereklidir.

Ticari olarak bulunabilen insektisidlerle, kaynaktaki pireler kontrol edilebilir. Topikal olarak uygulanan repellentler pire ısırıklarına karşı insanları koruyabilir. Evde beslenen hayvanlarda, pire tasmaları ya da tozları etkili koruyucu tedbirlerdir.

Tahtakuruları

Fizyoloji ve Yapı

Tahtakuruları özellikle kan emici iki böceği kastetmektedir: **bedbug** (yatak tahtakurusu) ve **triatomid bug** (triatomid böceği) (Şekil 86-13 ve 86-14). Her iki tahtakurusu, kullanılmadığında vücudun altında karna doğru kıvrılmış uzun bir hortumla karakterizedir. Yatak tahtakurusu (*Cimex lectularis*) yaklaşık 4-5 mm uzunluğunda kırmızımsı kahverengi bir böcektir. Kısa kanat pedleri vardır fakat uçamazlar. Triatomid ya da **"öpen"**



Şekil 86–14. Triatomid tahtakurusu. *(Dr D Minter'in izni ile; Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine, London, Wolfe, 1992'den alınmıştır.)*

tahtakurusu, vücudunda sarı ya da turuncu işaretler ve ince uzun başa sahiptir. Triatomidler kanatlara ve antenlere sahiptir.

Epidemiyoloji

Hem yatak tahtakuruları hem de triatomid tahtakuruları gececidir ve çoğu memeliden ayrım yapmaksızın beslenirler. Yatak tahtakurularının dağılımı kozmopolittir, oysa triatomid tahtakuruları Amerika'da sınırlıdır. Yatak tahtakuruları gün içinde, ahşap mobilyaların yarık ve aralıklarında, gevşek duvar kâğıtlarının altında, yatak kümelerinde, kutuların çatlaklarında saklanır. Triatomid tahtakuruları duvar yarıkları ve aralıklarında ve sazdan çatılarda yaşarlar. Yatak tahtakuruları insan hastalıklarının bulaştırılmasında rol oynamaz bununla beraber triatomid tahtakuruları Chagas hastalığının önemli vektörleridir (Tablo 86-2 ve Bölüm 82).

Klinik Belirtiler

Yatak tahtakuruları ve triatomid ısırıkları, küçük kırmızı izlerden hemorajik büllere kadar değişen lezyonlar oluşturur. Triatomid'ler daha sıklıkla yüzde ısırıklara meyilli iken, yatak tahtakuruları, vücutta ve kollarda çizgisel şekilde ısırıklara meyillidir. Klasik periorbital ödem triatomid ısırıklarında sekonder olarak gelişir ve **Romano bulgusu** olarak bilinir. Isırığa karşı oluşan reaksiyonunun şiddeti, hastanın duyarlılık derecesine bağlıdır. Neden olduğu lokal lezyonlara ek olarak, yatak tahtakuruları çocuklarda ve erişkinlerde uykusuzluk ve sinirsel hastalıklarla ilişkili olabilir.

Tanı

Isırıkların biçimi ve lokalizasyonu yatak tahtakuruları ya da triatomid'i akla getirir. Yatak takımında ufak kan beneklerinin ya da ölü insektlerin bulunması, tahtakurusu enfestasyonlarının sıklıkla ilk belirtisidir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Topikal palyatifler kaşıntının rahatlatılması için uygundur. Eğer dermatit ciddiyse antihistaminikler uygulanabilir. Kontrol, uygun hijyen ve insektisidlerin çevresel uygulamalarından oluşur.

Sokucu İnsektler

Fizyoloji ve Yapı

Hymenoptera dizisi; arılar, yaban arıları, eşek arıları ve karıncalardan oluşur. Yumurtaları yayma aparatı olan, dişinin modifiye olmuş ovipozitoru sokucu organ olarak hizmet eder ve savunma için veya yiyecek için av yakalamada kullanılır. Hymenoptera üyeleri, kompleks sosyal sistemleri, toplumsal sınıfları ve dikkatle işlenmiş kovanları veya yuva düzenleriyle bilinirler.

Epidemiyoloji

Hymenoptera'lardan arılar veya Apidae, kovanlar ya da daha az gelişmiş yer altı yuvaları gibi kompleks sosyal organizasyonlarda yaşarlar. Sadece bal arıları ve yaban arıları, sokma yetenekleri olduğundan insanları ilgilendirirler. Yaban arıları, büyük eşek arıları ve sarı ceketlileri içeren Vespidae'ler saldırgan insektlerdir ve insanlarda sokmaların büyük nedenidir. Sokma sırasında, canlı insekt kınını yara açmak için sokar. Bunu iğnesinin sokulması ve hemen ardından zehrin enjeksiyonu takip eder.

ABD'de kaygı oluşturan karınca gruplarından biri de **ateş karıncaları**, *Solenopsis invicta*'dır. Ateş karıncaları özellikle güneydoğu eyaletlerinde yaygındır. Kabuklanmış tümseklerde çok sayıda bir arada kamufle olabilirler ve rahatsız edildiklerinde saldırırlar. Kurbanlarını güçlü çeneleriyle ısırırlar ve tekrar tekrar sokarlar.

Klinik Belirtiler

Hymenoptera ısırıklarına bağlı reaksiyonlardan ABD'de her yıl 50-100 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Ateş ve kas krampı gibi ciddi toksik reaksiyonlar 10 sokma gibi az bir miktarla oluşabilmektedir. Alerjik reaksiyonlar en ciddi sonucudur, fakat diğerleri sokulan bölgede ağrı, ödem, kaşıntı ve ısı hissini kapsar. Arı sokmasından kaynaklanan anafilaktik şok bazı durumlarda ölümle sonuçlanmıştır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

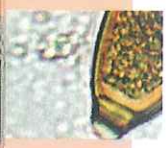
Sokmalar için henüz tatmin edici bir tedavi bulunmamıştır. Eğer yarada kalmışsa, sokucu iğne hemen çıkarılmalıdır. Epinefrin enjeksiyonu, anafilaksiyi önlemek için bazen gereklidir (Acil durum kitleri duyarlı insanlar için reçeteyle elde edilebilir). Lokal rahatsızlıkların giderilmesi için, kalamin losyon ya da daha şiddetli lokal lezyonlar için topikal kortikosteroid kremler yararlıdır.

Bu insektlere karşı etkili repellentler bulunmamasına rağmen, yuvaları birkaç ticari insektisidal bileşikle yok edilebilir. Hymenoptera'ların bulunduğu bölgelerden kaçınma duyarlı insanlara tavsiye edilmektedir.

Olgu Çalışması ve Sorular

Dört yaşında kız çocuk, ellerde kaşıntı şikayeti ile annesi tarafından getirildi. Çocuk annesinin çalıştığı süre boyunca gün içerisinde günlük bakım evinde kalıyordu. Çocuğun ellerinde ve kollarda yaklaşık iki hastadır şiddetli kaşıntı ve kızarıklık vardı. Kaşıntı daha şiddetli hale geldi ve çocuğun uykusunda da devam etti. Fizik muayenede çocuk iyi beslenmiş ve bakımlı olarak gözlendi. Eller, bilekler ve ön kol derisi kızarık ve sıyrılmış görüldü. Parmakların kenarlarında bileklerin ventral yüzünde ve popliteal kıvrımlarda kabarık, serpiginöz izler tespit edildi. İzlerin birkaçı iltihabiydi ve püstül formu oluşturmaya başlamıştı. Anne günlük bakım merkezinde başka çocuklarında benzer problemlerle karşılaştığını ifade etti.

1. Muhtemel tanı neydi?
2. Bu tanı nasıl doğrulanabilirdi?
3. Bu çocuk nasıl tedavi edilebilirdi ve anneye koruyucu tedbirler olarak neler tavsiye edilebilirdi?
4. Çocukta antibiyotik tedavisine ihtiyaç var mıydı? Varsa neden?
5. Günlük bakım merkezindeki diğer çocuklarla ilgili neler yapılmalıydı?



Kaynakça

Binford CH, Connor DH: Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases, vol 3. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1976.

Hwang SW, et al: Bed bug infestations in an urban environment. Emerg Infect Dis 11:533-537, 2005.

Markell EK, John DT, Krotoski WA: Markell and Voges' Medical Parasitology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

Najarian HH: Textbook of Medical Parasitology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1967.

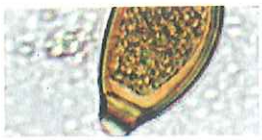
Peters W: A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine. London, Wolfe, 1992.

Swanson DL, Vetter RS: Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. N Engl J Med 352:700-707, 2005.

Telford SR III: Arthropods of medical importance. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC, ASM Press, 2007.

Strickland GT: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Van Horn KG, et al: Copepods associated with a perirectal abscess and copepod pseudo-outbreaks in stools for ova and parasite examinations. Diagn Microbiol Infect Dis 15:561-565, 1992.



87

Hastalıklarda Parazitlerin Rolü

Çeviren: Sibel Ergüven

Bu bölümde insan hastalıkları ile en sık ilişkilendirilen parazitlerin (protozoon ve helmintler) bir özeti sunulmaktadır. Birçok parazit tek bir organ sistemi (örn. gastrointestinal sistem) ile bağlantılı ve dolayısıyla o sistemi ilgilendiren hastalıklara neden olmasına rağmen, paraziter hastalıkların en dramatik belirtileri, etken parazitin vücutta "normal" yerinden ayrılması sonucu ortaya çıkar. Ayrıca birçok farklı parazit benzer bir klinik tablo ortaya çıkarabilir. Spesifik bir parazit enfeksiyonun tedavisi etyolojik ajana bağlı olarak önemli ölçüde farklılıklar gösterebilir, birçok antaparaziter ilaç rejimi de önemli derecede toksiktir. Bu nedenle tanı ve tedavi yaklaşımlarının doğru olarak yönlendirilmesinde, tüm muhtemel parazitleri içerecek bir ayırıcı tanı yapılması büyük önem taşır.

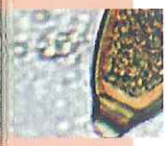
Parazitik bir enfeksiyonun ortaya çıkışı ve prognozu sıklıkla organizmanın virulansı haricindeki diğer faktörlere bağlıdır. Bir parazit enfeksiyonu ihtimalinin, mikrobiyolojik verinin anlamının ve hangi ajanla tedavi gerekip gerekmediğinin ortaya konulmasında; kişinin temas öyküsü (örn. endemik alana seyahat), muhtemel enfeksiyöz doz ve organizma yükü, profilkasi uygulaması (örn. antimalaryal proflaksi), konağın immünolojik durumu gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır. Belirli bir parazit enfeksiyonu tablosu endemik bölgeye seyahat eden ve etkenle hiç karşılaşmamış bir kişi ile, aynı bölgede yaşayan yarı-bağışık bir kişide önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Benzer şekilde bu durumlarda tedavi ve önleme stratejileri de değişik olacaktır.

Bu bölümde çeşitli vücut bölgeleri ve/veya spesifik klinik belirtilerle ilişkili çeşitli parazitik ajanların çok geniş bir listesi verilmektedir (Tablo 87-1). Bu bilgilerin Tablo 79-1 ile birlikte; ayırıcı tanının yapılması ve spesifik etyolojik tanıda yardımcı olacak en uygun klinik örneklerin belirlenmesinde yardımcı

Tablo 87-1. İnsan Hastalıklarıyla İlişkili Parazitlerin Özeti

Etkilenen Sistem ve Hastalık	Patojen
Kan	
Sıtma	*Plasmodium* spp.
Babezyoz	*Babesia* spp.
Filariyaz	*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Mansonella* spp., *Loa loa*
Kemik iliği	
Leyşmanyaz	*Leishmaniasis donovani, Leishmania tropica*
Santral Sinir Sistemi	
Meningoensefalit	*Naeglaria fowleri, Trypanosoma brucei gambiense, T.b. rhodesiense, T. cruzi Toxoplasma gondii,* Microsporidia
Granülamatöz ensefalit	*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*

Devamı



Tablo 87-1. İnsan Hastalıklarıyla İlişkili Parazitlerin Özeti—devamı

Etkilenen Sistem ve Hastalık	Patojen
Yoğun lezyon Beyin apsesi	*T. gondii, Taenia solium, Schistosoma japonicum, Acanthamoeba* spp, *B. mandrillaris*
Eozinofilik menengit Serebral sıtma	*Angiostrongylus cantonensis, Toxocara* spp. *Baylisascaris* (nöral larva migrans), *Plasmodium falciparum*
Serebral paragonimiyaz	*Paragonimus westermani*
Göz	
Keratit	*Acanthamoeba* spp, Microsporidia *(Nosema* sp, *Microsporidium* spp., *Encaphalitozoon hellem) Onchocerca volvulus*
Koryoretinit Konjunktivit	*T. gondii, O. volvulus, L. loa*
Oküler sistiserkoz (yoğun lezyon)	*T. solium*
Toksokaryaz	*Toxocara* spp (oküler larva migrans; retinoblastomayı taklit eder)
İntestinal Yol	
Anal püririt	*Enterobius vermicularis*
Kolit	*Entamoeba histolytica, Balantidium coli*
İshal/dizanteri	*E. histolytica, Giardia lamblia (duodenalis),* Microsporidia, *Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, Schistosoma mansoni, Strongyloides stercoralis, Trichuris trichiura*
Toksik megakolon	*Trypanosoma cruzi*
Obstrüksiyon Perforasyon	*Ascaris lumbricoides, Fasciolopsis buski*
Rektal prolaps	*Trichuris trichiura*
Karaciğer, Dalak	
Apse	*E. histolytica, Fasciola hepatica*
Hepatit	Microsporidia (*Encaphalitozoon cuniculi, Nosema connori), T.gondii*
Biliyer obstrüksiyon	*A. lumbricoides, F. hepatica, Opisthorchis (clonorchis) sinensis*
Siroz hepatosplenomegali	*L. donovani, L. tropica, Toxocara canis ve T. cati*(visceral larva migrans), *Schistosoma mansoni, S. japonicum*
Yoğun lezyonlar	*T. solium, Echinococcus granulosus, E. multilocularis*
Genitoüriner	
Vajinit/üretrit	*Trichomonas vaginalis, E. vermicularis*
Renal yetmezlik	*Plasmodium* spp. *L. donovani*
Sistit/hematüri	*Schistosoma haemotobium, P. falciparum* (karasu ateşi)
Kalp	
Miyokardit	Microsporidia, *T. gondii, T. cruzi*
Megakardi/tam kalp bloğu	*T. cruzi*

Tablo 87-1. İnsan Hastalıklarıyla İlişkili Parazitlerin Özeti—devamı

Etkilenen Sistem ve Hastalık	Patojen
Akciğer	
Apse	*E. histolytica, Paragonimus westermani*
Nodül/kitle	*Dirofilaria immitis, E. granulosus, E. multilocularis*
Pnömoni	*A. lumbricoides, S. stercoralis, Toxocara spp, P. westermani, T. gondii, Ancylostoma braziliense*
Lenfatikler	
Lenfödem	*W. bancrofti, B. malayi* ve diğer filaryalar
Lenfadenopati	*T. gondii*, trypanasomlar
Kas	
Jeneralize miyozit	*Trichinella spiralis*, Microsporidia, *Sarcocystis lindemanni, Toxocara* spp.
Miyorkardit	*T. spiralis, T. cruzi*, Microsporidia, *Toxocara* spp.
Deri ve subkunatöz doku	
Ülseratif lezyon	*Leishmania* spp., *Dracunculus medinensis*
Nodül/şişme	*O. volvulus, L. loa, T. cruzi, Acanthamoeba* spp, *Toxocara* spp.
Raş/vezikül	*T. gondii, A. braziliense*, diğer dolaşan helmintler, şistosomlar (serkariyal dermatit)
Sistemik	
Genel yayılım ve çoklu organ disfonksiyonu	Microsporidia, *P. falciparum, T. gondii, L. donovani, T. cruzi, Toxocara* spp. *S. stercoralis, T. spiralis*
Demir eksikliği, anemi	Kancalı kurtlar (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus*)
Megaloblastik anemi (vitamin B12 yetmezliği)	*Diphyllobothrium latum*

olması amaçlanmaktadır. Spesifik parazitlerin hastalık oluşturma sıklıklarının belirlenmesinde önem taşıyan (seyahat ve temas öyküsü, özel klinik bulgular gibi) diğer faktörler bu kitap ve özel bölümlerinde ya da atıfta bulunulan diğer ayrıntılı kaynaklarda yer almaktadır.

Kaynakça

Cohen J, Powderly WG: Infectious Diseases, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2004.

Connor DH, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1997.

Cook G, Zumala A: Manson's Tropical Diseases, 21st ed. London, Elsevier Science, 2003.

Garcia LS: Diagnostic Medical Parasitology, 4th ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2001.

Dizin

A-B toksinler, 182, 183ş, 184t, 261, 318, 382
Abdominal enfeksiyonlar, 460t
  Actinomyces, 394
  anaerobik, 402
  Candida, 757t
  fungal, 792t
Abdominal sıvı, 192
Abiotrophia, 246
Absidia, 767-768
Acanthamoeba, 803, 844-845
Acinetobacter, 334k, 338k, 339-340, 340ş
Acremonium, 770
Acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme hastalığı, 414
ActA protein, *Listeria monocytogenes*, 255
Actinobacillus, 344k, 349, 349t
Actinomyces, 391, 392k, 393t
  epidemiyolojisi, 393, 394ş
  fizyolojisi, 392-393, 393ş
  klinik özellikleri, 393-394, 394ş
  laboratuvar tanısı, 394-395, 394ş
  patojenite mekanizması, 393
  sebep olduğu hastalıklar, 392ş
  tedavisi, 395
  yapısı, 392-393, 393ş
Adefovir, 484
  Hepatit B için, 654
  Herpes simpleks virüs enfeksiyonları için, 525
Adenilat siklaz/hemolizin, *Bordetella*, 351-352
Adenin arabinozid, 485
Adeno-ilişkili virüsler, 547
Adenovirüsler, 509-515
  epidemiyoloji, 513, 513k
  genel özellikleri, 510k
  genomu, 509, 512ş
  immün cevap, 512-513
  laboratuvar tanısı, 514-515
  patojenik mekanizma, 512, 512k, 512ş
  replikasyonu, 52, 509-511, 510k, 510ş, 511t, 512ş
  sebep olduğu hastalıklar, 509, 510t, 513-515, 513k, 514ş
  sınıflama, 509, 510t
  yapısı, 509-511, 510k, 510ş, 511t, 512ş,
Adenozin trifosfat. ATP'ye bakın
Adezinler, 89
Adherens
  bakteriler, 16, 181-182, 181t
  parazitler, 798, 799t
Adhezinler, 16, 181, 181t
  Anaerobik bakteriler, 399, 401
  Enterokoklar, 243, 245t
  Escherichia coli, 307
  Mycoplasma, 421
  Parazitler, 798
  Pseudomonas aeruginosa, 335
  Streptococcus pneumoniae, 239
Adhezyon bölgeleri, hücre duvarı 15
Adhezyon molekülleri, 89, 93t, 114
Adhezyon proteinleri Stafilokoklar, 213
Adiaspiromikozlar, 775-777, 776ş, 777t
Adjuvanlar, aşılar için 99, 148, 153
Aedes, 904
Aerial hifa, 58
Aerobik bakteriler
  fakültatif, basiller, 454t-457t
  Gram-negatifler
    basiller, 454t-457t
    koklar, 454t
  Gram-pozitifler
    basiller, 453t
    koklar, 452t-453t
Aerobik solunum, 25-26, 26ş
Aerobik şartlar, metabolizma, 24-26, 24ş-26ş
Aerococcus, 246
Aeromonadaceae, 317
Aeromonas, 317, 318k, 322-323
Aflatoksinler, 785-787
Afrika kene ısırığı ateşi, 902
Afrika tripanozomiyazı, 848-850, 849ş
Agar besiyerleri, 162-163, 162t
Agar difüzyon testleri, 194, 198
Aggregatibacter, 344k, 349, 349t
Agregatif aderens fibriaları; *Escherichia coli*, 306
Ağaç kenesi, hastalık geçişi, *Rickettsia*, 429
Ağır metaller, parazitik hastalıklar, 816
Ağır zincirler, immünoglobülin, 101-102
Ağız
  herpangina, 559, 559ş
  mikrobiyal flora, 74
  viral enfeksiyonları, 667-669, 669t
AIDS. Edinsel immün yetmezlik sendromu.
AIDS-ilişkili kompleks 638
Ak piedra, 717, 717ş
Akakabi-byo hastalığı, 787t, 789
Akciğer
  aktinomikoz, 394
  fagositler, 92
  noduller, *Mycobacterium avium* enfeksiyonları, 285
  örneklerin alınması, 190t, 192, 806t
  tüberküloz, 280-281, 281ş
Akne, 395
Akol pozisyonu; *Plasmodium falciparum*, 838, 838ş
Akrepler, 899, 899ş
Akridin oranj boyama, 159t, 160
Aksesuar kolera enterotoksini, 318-319
Aksesuar moleküller, T hücelerinin, 114
Aktif immünizasyon, 148, 148ş
Aktivatörler (hipersensitivite), 140
Akut faz cevabı, 127-128, 128k, 183
Akut T-hücreli lemfositik lösemi (yetişkin), 641-642
Alarmones, 31
Albendazol
  Ancylostoma braziliense enfeksiyonları için, 860
  Askariyaz için, 856
  Ekinokokkoz için, 889
  Enterobiyaz için, 854-855
  Kancalı kurt enfeksiyonları, 859
  Loaiyaz için, 865
  Mikrosporidioz için, 833
  Parazitik hastalıklar, 819
  Strongiloidiyaz, 862
  Taenia solium için, 883
  Trikhuriyaz için, 858
Aldehidler, sterilizasyon için, 79, 80k, 82
Algae
  Chlorella, 777-778, 777ş
  Prototheca, 780-781, 780ş

Alginat, *Pseudomonas aeruginosa*, 335
Alilaminler, 702t, 708, 712
Alkali peptonlu su, *Vibrio* için 322
Alkalin proteaz, *Pseudomonas aeruginosa*, 335
Alkoller, antisepsi için, 80, 81k, 83
Allerji, 139-140, 139t, 140ş
  Aspergillus'a 765
  sinek soklamalarına, 909
Allogreft, reddi, 139
Allopurinol, Chagas hastalığı için, 852
Allotipler, immünoglobülinler, 101
Alpha toksin, *Clostridium perfringens*, 377-378
Alphaherpesvirinae, 518t, 538
Alphavirüsler, 609-617
  epidemiyoloji, 614-615, 614k, 615ş
  genomu, 611-612, 612ş
  immün cevap, 613-614
  laboratuvar tanısı, 616-617
  örnekler, 610t
  pathojenik mekanizmalar, 612-613
  replikasyonu, 610-611, 611ş, 612ş
  yapısı, 610-611, 611ş, 612ş
  yaptığı hastalıklar, 614ş, 615-617
Alternaria, 732-733, 771-772, 771ş
Alternatif yol, kompleman aktivasyonu, 106-107, 106ş
Altıncı hastalık, 547-550, 549k, 550ş
Alveolar makrofajlar , 92, 95
Amantadin, 479-480, 485ş, 486, 584, 590
Amastigotlar
  Leishmania, 845, 847ş
  Trypanosoma cruzi, 850-851, 851ş
Amblyomma, 902-903
Amebiyaz, 822-824
Amerikan tripanosomiyazı, 848-852, 851ş
Amfoterisin B, 701, 703-704, 705ş, 706t
  aspergilloz için, 767
  blastomikoz için, 738
  direnç, 710-711
  faeohihomikoz için, 772
  histoplazmoz için, 746
  kandidiyaz için, 759
  klorelloz için, 778
  koksidiomikoz için, 743
  kriptokokkoz için, 762
  layşmanyaz için, 848
  parakoksidioidomikoz için, 748
  penicilliosis marneffei için, 748
  protothekoz için, 781
  serbest yaşayan amip enfeksiyonları için, 845
  zigomikoz için, 768
Amidaz, *Streptococcus pneumoniae*, 238, 239
Amikasin, 204-205, 205t
p-Aminosalisilik asid, 208
Amino asidler, deaminasyon 26
Aminoaçil bölgesi, gen translasyonunda, 27
Aminoglikozidler, 204-205, 205t
  Enterokok enfeksiyonları için, 246
  Lactobacillus enfeksiyonları için, 396
4-Aminokinolonlar, 816-817
Aminosiklitol, 205t
Amodiakin, sıtma için, 839
Amoebae, 67t
  Entamoeba histolytica, 821-824, 822ş, 823ş
  fizyolojisi, 68
  örnekleri, 822t, 824
  serbest yaşayanlar, 803, 844-845, 844ş
Amoksisilin, *Borrelia* enfeksiyonları için, 416
Amoksisilin-klavulanat, *Capnocytophaga* enfeksiyonları için, 374
Amphibolik döngü, 26
Ampirik terapi, 199
Ampisilin
  Cardiobacterium hominis enfeksiyonları için, 374
  Listeria monocytogenes için, 258
Ampiyem, 219
Ampligen, 480, 482
Amprenavir, 486
Anabolizma, 23
Anaerobik bakteriler, 10, 23, 457t-458t
  fakültatif
    basiller, 453t
    koklar, 452t-453t
  gram-negatifler
    epidemiyolojisi, 401
    fizyolojisi, 399, 400ş, 401ş
    ilaç direnci, 403
    laboratuvar tanısı, 403, 403ş
    oluşturduğu hastalıklar, 400t, 401-403, 402ş, 403ş
    önemli türleri, 399, 400k, 400t
    patojenik mekanizması, 399, 401
    yapısı, 399, 400ş, 401ş
  gram-pozitif koklar, 391, 392k, 392ş, 392t.
  gram-pozitif basiller, 391-392, 392k, 393t.
    toksinleri, 401
  saptanması, 196t
Anaerobik solunum, 25-26
Anaerobik şartlar, metabolizma için, 24-26, 24ş-26ş
Anaerococcus, 392k
Anafilaktik reaksiyonlar, 139-140, 139t, 140ş
Anafilotoksinler, 107, 125
Anamnestik (booster) cevap, 99, 102, 106, 174
Anamorflar, 58
Anaplasma phagocytophilum, 436k, 437
Anaplasma, 435-438, 436k, 458t
  epidemiyolojisi, 436, 437t
  fizyolojisi, 435, 436ş
  immün cevap, 435
  laboratuvar tanısı, 437
  oluşturduğu hastalıklar, 437
  patojenite mekanizması, 435
  yapısı, 435, 436ş
Ancylostoma braziliense, 859-860
Ancylostoma duodenale, 858-859, 858ş
Anerji, 118
Angioproliferatif lezyonlar, *Bartonella* enfeksiyonları, 371
Anidulafungin, 707, 712
Animalia
  önemi, 66t
  fizyolojisi, 68-69, 71-72
Annelidler, *Exophiala*, 728
Annüler halkalar, mikroskopide, 158
Anopheles, 904
Antagonizm
  antibiyotiklerin, 200k
  antifungal ajanların, 709
Antibakteriyal ajanlar. Antibiyotikler bölümüne bakın.
Antibiyotikler
  antagonistik, 200k
  etki mekanizması
    antimetabolit, 201t, 202ş, 208
    hücre duvarı sentezinin inhibisyonu, 199-204, 201t, 202ş, 202t
    nükleik asid sentezinin inhibisyonu, 201t, 202ş, 207-208, 207t
    protein sentezinin inhibisyonu, 201t, 202ş, 204-207, 205t
  duyarlılık testi, 194, 198
  hikayesi, 199
  kombinasyonları, 200k
  spektrumu, 200k
  sinerjistik, 200k
  terminolojisi, 200k
  yeni, 199
Antibody capture solution hybridization assay, 168
Anti-DNase B test, *Streptococcus pyogenes* için, 233
Antienflamatuvar tedavi, 143
Antifungal ajanlar, 701-713.
  araştırma için, 708-709
  direnç, 710-713, 711t
  dermatofitozlar için, 724
  duyarlılık testleri, 712-713
  etki bölgesi, 701, 704ş
  kimyasal yapısı, 701, 705ş
  kombinasyonları, 709-710, 710t
  sistematik etki, 701-708, 702t-703t, 706t
  terminoloji, 701, 703k, 703t
  topikal, 701, 702t-703t, 708
Antihelmintik ajanlar, 815t-816t, 818-820, 820ş
Anti-idiotip antikorlar, aşılar için, 152-153
Antijen saptama testleri, bakteriyal identifikasyon için, 195t-197t.
Antijen sorumlu hücreler, 91t
Antijen spesifik immün cevap, 87, 134-135, 135k, 144, 144t
Antijen sunan hücreler, 91t, 110, 129-130, 130ş
Antijenik drift, influenza virüs'de, 588
Antijenik shift, influenza virüs'de, 588
Antijenik varyasyonlar, 5
  Coxiella burnetii, 438-440
  Enterobacteriaceae, 303
Antijenler, 99-100
  bakteriyel
    sınıflama, 10
    spesifik cevap, 129-130, 130ş
  çapraz reaksiyon, Guillain-Barré sendromunda, 326
  eriyen, serolojik tanıda, 171-174, 173ş, 174k, 174ş
  hepatit B virüs, 649
  influenza virüs, 586-588, 587ş, 588k, 588t
  serolojik tanı.
  serolojik tanıda hücre ile ilişkili olan, 170-172, 172ş, 173ş

Antijenler *(devamı)*
sıvısal immün cevap, 99-100, 100k
sunumu, 114-117, 116§, 116t, 118§
süperantijenler, 131
T-hücre cevabı, 117-121, 119§, 120§
T-bağımlı, 100, 105
T-bağımsız, 99
Antikodonlar, 27
Antikor bağımlı selüler toksisite hücreleri, 97, 111-112
Antikor testleri, bakteriyel identifikasyon için, 195t-197t
Antikorlar
anti idiotip, aşılarda, 152-153
floresan, boyalar için, 159t, 160
fonksiyonları, 126t, 130
hipersensitivite cevabı, 139t, 140, 140§
monoklonal, 99, 105, 169
nötralizan, 479
parazitik enfeksiyonlar, 136, 138
poliklonal, 105, 169
serolojik tanı.
stafilokokkal, 222
Streptococcus pyogenes, 233
streptokinaz, 229
streptolizin, 229
Antikorların affinitesi, 105
Antimetabolitler
antibiyotikler, 201t, 202§, 208
fungal enfeksiyonlar için, 702t, 708
Antimikrobiyal duyarlılık testleri, 194, 198
Antimonial bileşikler, 798, 848
Antiparazitik ajanlar, 813-820
antihelmintik, 815t-816t, 818-820, 820§
antiprotozoal, 815t, 816-818
direnç, 814
hedef, 813-814, 814t
profilaktik, 814
Antiprotozoal ajanlar, 815t, 816-818
Antisepsi
etki mekanizması, 81-83
metodlar, 80-81, 81t, 82t
tanımı, 80k
Antitoksin
botulinum, 386
difteri, 265
Antitümör immün cevap, 139
Antivenom
akrep, 899
örümcek, 898
Antiviral ajanlar, 479-487.
anti-influenza, 486
immünomodulatörler, 486
hedefler, 479-482, 480k
ekler, 479
genom replikasyonu, 481-482, 481§
konak immün cevabı, 482
penetrasyon, 479-480
protein sentezi, 482
RNA sentezi, 480
non nükleozid polimeraz inhibitörleri, 485-486, 485§
proteaz inhibitörleri, 486
Antraks, 247-251, 248k, 248§, 249k, 250§
Apicomplexa, 68, 828
Aplastik kriz, parvovirüs B19 enfeksiyonları, 547-549
Apoinduser genler, 29
Apophysomyces, 767-768
Apoptoz, 122
Shigella-kaynaklı, 310
viral enfeksiyonlarda, 470
Appliqué pozisyonu, *Plasmodium falciparum*, 838, 838§
Apse
Actinomyces, 394
amebik, 823
anaerobik, 401-402
beyin, 272, 401-402
Brodie, 220
karaciğer, 823
Nocardia, 272
ömikotik miçetoma, 729
Rhodococcus, 273
Arachnida (Chelicerata), 50t, 51, 897-903
akrepler, 899, 899§
mite'lar, 899-901, 900§
keneler.
örümcekler, 897-899, 897§
Araknidizm, 897-899
Arbovirüsler
alphavirüsler, 609-617
Bunyaviridae, 621-624
flavivirüsler, 609-617
Arcanobacterium, 262k, 266, 266t
Archiascomycetes, 60, 61t
Arenavirüsler, 624-626
epidemiyolojisi, 625
laboratuvar tanısı, 625-626
patojenik mekanizması, 625
replikasyonu, 624-625
sebep olduğu hastalıklar, 625-626, 625k
yapısı, 624-625, 625k
Arılar, 909
Arildon, 485§
Arsenikal bileşikler, 816
Artemether, 818
Artemisinin, 800, 839
Arterivirüsler, 609
Artesunate, 800, 839
Arthroconidia, 58
dermatofitler, 718
Koklardioides immitis, 741
Arthus reaksiyonu, 141
Artrit
B19 parvovirus enfeksiyonlarında, 547, 549
Campylobacter enfeksiyonlarında, 326, 327
Haemophilus influenzae enfeksiyonlarında, 347
Lyme hastalığında, 414
Neisseria gonorrhoeae enfeksiyonlarında, 296
Rubella enfeksiyonlarında, 618
stafilokok enfeksiyonlarında, 219-220
viral enfeksiyonlarda, 669
Artrit, *Pythium insidiosum*, 781§, 782
Artropodlar, 893-910.
Arachnida, 50t, 51, 897-903
crustacea, 894, 896-897
fizyolojisi, 66, 67t-68t, 69, 70t-71t, 72
Francisella tularensis enfeksiyonları, 358
ilişkili hastalıklar, 445t, 655, 655t, 895t-896t
insecta, 903-909
myriapoda, 893
önemi, 67t-68t
pentastomid, 894
replikasyonu, 72
sentiped, 893
tıbbi önemi, 893, 894t
Ascaris lumbricoides, 855-856, 855§
Ascaris suum, 855
Aseksüel spor, fungal, 58-59
N-Asetilglukozamin, peptidoglikan sentezinde, 16-17, 17§, 18§
N-Asetilmuramik asid, peptidoglikan sentezinde, 16-17, 17§, 18§
Asid-fast bakteriler, 16
kısmi, 274
mikobakteriler, 277
saptanması, 195t
zayıf, 269
Asiklovir, 481, 482-483, 483§
herpes simpleks virüs enfeksiyonları için, 525
varisella için, 528
ASO testi, *Streptococcus pyogenes*, 233
Aspergilloma, 765-766
Aspergilloz, 763-767
epidemiyolojisi, 765
klinik özellikleri, 763, 764k, 765-767
laboratuvar tanısı, 766
spectrumu, 764k
tedavisi, 710t, 766-767
Aspergillus flavus, 764, 785-787
Aspergillus fumigatus, 765§
Aspergillus niger, 765§
Aspergillus parasiticus, 785-787
Aspergillus terreus, 764, 765§, 766-767
Aspergillus
epidemiyolojisi, 765
ilaç direnci, 710-712, 711t
laboratuvar tanısı, 766
morfolojisi, 764, 765§, 766§
mikotoksinler, 787t, 788, 789
oluşturuduğu hastalıklar. *See* Aspergillosis.
opportunistik türler, 753t
Aspirasyon pnömonisi, 219
Asplenia, 143, 144§
Asteroid yapılar, *Sporothrix schenckii*, 726, 728§
Astrovirüsler, 568
Aşılar ve aşılama
adenovirüsler, 515
adjuvanlar, 99, 148, 153
alfavirüsler, 617
alt ünite, 152
antraks, 251
anti-idiotip antikorlar, 152-153
bacille Calmette-Guérin, 287
Bacillus anthracis, 251

Aşılar ve aşılama (devamı)
bakteriyel enfeksiyonlar, 149-150, 150t
Bordetella pertussis, 355
bruselloz, 363
canlı, 149-152, 150ş, 151t
Clostridium tetani, 383
Corynebacterium diphtheriae, 265
difteri, 265
DNA, 148, 153
flavivirüs, 617
Francisella tularensis, 361
gelecek yönelimleri, 152-153
Haemophilus influenzae, 346, 349
hepatit A virüsü, 149, 648
hepatit B virüsü, 38, 654-655
hibrid virüs, 152
için çizelge, 154t
için programlar, 153, 153k, 154ş
ideal nitelikleri, 153t
immünizasyon tipleri, 147-153
insan immünyetmezlik virüsü, 640-641
insan papillomavirüs, 149, 504
inaktive, 148-149, 149t
influenza virüs, 149, 152, 590
kabakulak virüsü, 579
kızamık virüsü, 574-577, 577k
kolera, 322
kontrol ölçüsü olarak, 477
kuduz virüsü, 149, 597
MMR (kızamık, kabakulak, kızamıkçık), 152
Neisseria meningitidis, 299
parazitler, 813
peptit altünitesi, 152
poliovirüs, 149, 152, 556-557, 560, 561ş, 561t
problemleri, 153, 153t
respiratuvar sinsityal virüs, 581
rotavirüs, 149, 606
rubella virüs, 619-620, 620ş
Salmonella, 315
sarı ateş virüsü, 617
smallpoks, 151-152, 544-545
Streptococcus pneumoniae, 242
tanımlama, 148
tetanoz, 383
tüberküloz, 289
tularemi, 361
üretimi, poksvirüsler için, 542, 543ş
vaccinia virüs, 151-152, 545
varisella-zoster virüs, 152, 528-529
Vibrio cholerae, 322
virüsler, 151t
At sineği, 905-906
Ateş
HIV enfeksiyonlarında, 638
savunma, 123
sitokinler, 127-128, 128k
Atopi, 139-140, 139t, 140ş
Atovaquone, toksoplazmoz için, 843
Atovaquone-proguanil, parazitik hastalıklar için, 818
ATP (adenozin trifosfat), 24-26, 24ş-26ş
Attenue mutasyon, 54
Attenue organizmalar, aşılarda, 149-151
Attenüasyon, gen ekspresyonu, 29
Attenüe aşılar, poliovirüs, 560, 561t
Avermektin, parazitik hastalıklar, 819
Avidite, antikorların, 105
Avirülan organizmalar, aşılarda, 149-150
Ayak, tinea enfeksiyonları, 718, 719t, 720-721
Ayırd edici kültür vasatı, 162t, 163
Ayırd edici toksisite, parazitik hastalıklar, 813
Azasordarin, 709
Azidotimidin (zidovudin), 481, 484-485
Azitromisin, 206
bartonelloz, 373
Campylobacter enfeksiyonları, 328
Chlamydia trachomatis enfeksiyonları, 447
kolera, 322
Mycobacterium avium enfeksiyonları, 289
toksoplazmoz, 843
Azoller, 704-707, 706ş, 711-712, 711t
Azurophilik granüller, 92

B antijen, *Streptococcus agalactiae*, 234
B hücreleri, 92t
değişimler, 89, 90ş
Epstein-Barr virus enfeksiyonları, 529-533, 531ş, 532ş
fonksiyonları, 96, 96t
immünoglobulin üretimi.
sitokinler, 88t
yetmezlikleri, 144, 144t
yüzey belirteçleri, 93t, 96, 97ş
viral cevap, 472
B virus (herpesvirus simiae), 538
B19 parvovirüs
epidemiyolojisi, 548-549, 549k
immün cevap, 548
laboratuvar tanısı, 550
oluşturduğu hastalık, 547, 549-550, 549k, 550ş
pathojenik mekanizmalar, 547-548, 548k, 549ş
replikasyonu, 547, 548ş
yapısı, 547, 548ş
Babesia, 840-841, 840ş
Bacillaceae, 247
Bacille Calmette-Guérin aşısı, 287, 289
Bacillus anthracis, 247-251, 248k
aşıları, 251
epidemiyolojisi, 248-249
fizyolojisi, 247, 248ş
laboratuvar tanısı, 250
oluşturduğu hastalıklar
klinik özellikleri, 247-250, 248k, 248ş, 249k, 250ş
tedavisi, 250-251
patojenite mekanizması, 247-248
yapısı, 247, 248ş
Bacillus cereus, 248ş, 249k, 251-252, 251k, 251t
Bacillus, sporları, 20
Bacteroides fragilis, 400k
fizyolojisi, 399, 400ş, 401
oluşturduğu hastalıklar, 402-403, 402ş
Bacteroides thetaiotaomicron, 399, 400k, 402
Bacteroides
laboratuvar tanısı, 403, 403ş
oluşturduğu hastalıklar, 401
önemli türleri, 400k, 400t
Baermann funnel gauze metodu, *Strongyloides stercoralis*, 861
Bağırsak
etkileyen parazitler, 912t
protozoonlar, 821-834
örneklerin toplanması, 805t-806t
Bakteremi. *septisemi*'ye bakın.
anaerobik bakteriler, 402
Bartonella quintana, 371, 372
Borrelia recurrentis, 414-415
Campylobacter, 326-328
Helicobacter, 331
Lactobacillus, 396
Leptospira, 417-418
Listeria monocytogenes, 257
Neisseria gonorrhoeae, 295-296
Neisseria meningitidis, 297, 297ş
Pasteurella, 350
Pseudomonas aeruginosa, 337
Rickettsia prowazekii, 432
stafilokoklar, 219
Stenotrophomonas maltophilia, 339
Streptococcus agalactiae, 234, 235
Streptococcus pneumoniae, 240-241
Streptococcus pyogenes, 231
tanımı, 189
Yersinia enterocolitica, 313
Bakteriler
asid-fast.
adezyon, 181-182, 181t
anaerobik, 23
antimikrobiyal duyarlılık testleri, 194, 198
boyutlar, 9, 42ş
DNA replikasyonu, 29-31, 31ş
enerji kaynağı, 23-26, 24ş-26ş
fırsatçı, 179
genleri.
görünümü, 9-10
hücre bölünmesi, 20, 20ş, 21ş, 31-32, 31ş
hücre içi.
hücre duvarı.
immünopatogenez, 184-185, 185ş
kolonizasyon.
kromozomlar, 9, 26
metabolizma, 10, 23-32
mikrobiyal flora.
patojenik mekanizmalar, 179-187
prokaryotlar, 9, 10ş, 11t
ribozomlar, 11
sınıflama, 9-10
sporlar, 20-21, 21ş
suşlar, 179
tanımı, 4
toksinler, 182-183, 183ş, 184t, 185ş
üremesi, 9, 23, 31-32, 31ş, 32ş
virülans, 179
vücuda girişi, 180-181, 180t
yapısı, 11-19
Bakterilerin üremesi, 9, 23, 31-32, 31ş, 32ş

Bakteriofajlar, 26
  gen değişimi, 33
  genetik mühendisliği, 36
  kolera toksinini kodlayanlar, 318
Bakteriostatik aktivite, 200k
Bakterisidal aktivite, 200k
Bakteriyel hastalıklar
  belirti ve semptomlar, 179
  immünopatogenez, 184-185, 185ş
  patogenez 179-187
Bakteriyel vajinoz, 396
Baktoprenol (undecaprenol, C_{55} isoprenoid), 16, 17, 17ş
Bal arısı, 909
Balamuthia, 844-845
Balantidium coli, 827-828, 827ş
Balgam, örnek toplanması, 808
Balık yassı kurtları, 884-886, 885ş
Balkabağı yumurtası tenya, 890-891, 890ş
Balkan endemik nefropatisi, 787t, 789
Bancroft filariyazı, 863-865, 863ş-865ş
Band formu, nötrofiller, 92, 126
Bang's hastalığı (bruselloz), 361-363, 361k
Bartonella bacilliformis, 371-373, 372k
Bartonella henselae, 371-373, 372k, 373ş
Bartonella quintana, 371-373, 372k
Bartonella, 371-373, 372k, 373ş
Basidiobolus ranarum, 730-732, 731ş
Basidiobolus, 767-768
Basidiomycetes, 59, 61t
Basiller anjiomatoz, 371, 373ş
Basitrasin testi, *Streptococcus pyogenes*, 232-233
Basitrasin, 17, 204
Baskılayıcı proteinler, gen ekspresyonunda, 29
Batı at ensefaliti virüsü, 611
Baylisascaris procyonis, 856-857
Bazofiller, 90ş, 92, 92t
Bejel, 405, 410-411
Belirteç, viral replikasyonda, 55
Belirtisiz enfeksiyonlar, 474
Bellek hücreleri, 96, 97, 103-104
Benign tertian (ovale) sıtma, 837
Benzalkonium klorid, dezenfeksiyon için, 83
Benzen hekzaklorid, uyuz için, 900
Benzimidazol
  fassioliyaz, 873
  parazitik hastalıklar, 819
Benznidazol, Chagas hastalığı için, 852
Beriberi, kardiak, 787t, 790
Beş gün (siper) ateşi, 371-373, 372k
Beta toksin, *Clostridium perfringens*, 378
Betaherpesvirinae, 518t, 537-538, 538k, 538ş
Beta-Laktam antibiyotikler, 199-200, 200k, 202-203, 202t
Beta-laktam antibiyotikler, 199-200, 200k, 202-203, 202t, 442
Beyaz küreler. *Bakınız* Lökositler; *spesifik hücreler*.
Beyin omurilik sıvısı incelemesi
  enterovirus enfeksiyonlarında, 560
  örneklerin alınması, 190t, 191-192
Beyin
  apseler
    anaerobik bakteriler, 401-402
    nokardiyoz, 272
  aktinomikoz, 394
  mikroglia, 95
Bifidobacterium, 392k, 393t, 396
Bilharziyaz, 876
Biofilmler, 16, 181, 186
Bioterörizm. Terörizm'e bakın.
Bipolaris, 732-733, 771-772, 772ş
Bit
  baş, 906-907
  epidemiyolojisi, 907
  fizyolojisi, 906-907
  kasık, 907, 907ş
  pubik, 907, 907ş
  tanısı, 907
  taşınan hastalıklar, 353, 907
    Bartonella, 371
    Borrelia, 413
    Rickettsia, 427, 428ş, 431-432
  tedavisi, 907
  vücut, 906-907, 907ş
Bithionol, fassioliyaz için, 873
Biyokimyasal belirteçler, mantarlar için, 698t, 699
BK virüs
  epidemiyolojisi, 502k, 506
  laboratuvar tanısı, 506
  oluşturduğu hastalıklar, 506-507, 507ş
  ortak özellikleri, 500k
  pathojenite mekanizmaları, 501k, 505-506, 505ş
  replikasyonu, 504-505, 505k, 505ş
  yapısı, 504-505, 505k, 505ş
B-Laktamaz, 200
Blastoconidia
  Blastomyces dermatitidis, 735
  Parakoklardioides brasiliensis, 746, 747ş
Blastocystis hominis, 824
Blastomikoz, 735-738, 737t
  epidemiyolojisi, 735-736
  Güney Amerika (parakoksidioidomikoz), 736ş, 737ş, 737t, 740t, 746-748, 747ş
  klinik özellikleri, 736
  laboratuvar tanısı, 736, 738, 740t
Blastomyces dermatitidis, 736ş, 737t
  epidemiyolojisi, 735-736
  laboratuvar tanısı, 736, 738, 740t
  morfolojisi, 735
  oluşturduğu hastalıklar, 735-738, 737t
Blastoschizomyces capitatus, 763
Blister, soyulmuş deri sendromunda, 215-216, 216ş
Boğmaca
  klinik özellikleri, 353-354, 354ş
  tedavisi, 355-356
Booster, aşılamada 153
Bordetella bronchiseptica, 354k
  oluşturduğu hastalıklar, 355
  laboratuvar tanısı, 355
  patojenite mekanizmaları, 351
Bordetella holmesii, 351, 352k, 354k, 355
Bordetella parapertussis, 354k
  laboratuvar tanısı, 355
  oluşturduğu hastalıklar, 355
  patojenite mekanizmaları, 351
Bordetella pertussis, 351, 352k, 354k
  epidemiyolojisi, 352, 353ş, 354ş
  fizyolojisi, 351
  laboratuvar tanısı, 354-355
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 353-354, 354ş
    tedavisi, 355-356
  patojenite mekanizmaları, 351-352
  toksinleri, 351-352
Bordetella, 351-356
  aşıları, 355
  epidemiyolojisi, 352, 353ş, 354ş
  fizyolojisi, 351
  önemli türleri, 351, 352k
  laboratuvar tanısı, 354-355
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 353-354, 354ş
    tedavisi, 355
  patojenite mekanizmaları, 351-352, 353t
  toksinleri, 351-352, 353t
  yapısı, 351
Borna disease virus, 599
Bornholm hastalığı, coxsackievirus enfeksiyonları, 559
Borrelia afzelii, 411
Borrelia burgdorferi, 406k, 411-416, 411k
  epidemiyolojisi, 412-413, 413ş
  fizyolojisi, 411, 412ş
  immün yanıt, 412
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 413-414, 414k, 414ş
    tedavisi, 416
  patojenite mekanizmaları, 412
  yapısı, 411, 412ş
Borrelia garinii, 411
Borrelia hermsii, 406k
Borrelia recurrentis, 406k
  epidemiyolojisi, 413, 413ş
  laboratuvar tanısı, 415
  oluşturduğu hastalıklar, 411
    klinik özellikleri, 414-415
    tedavisi, 416
Borrelia, 411-416, 411k
  epidemiyolojisi, 412-413, 413ş
  fizyolojisi, 411, 412ş
  immün yanıt, 412
  oluşturduğu hastalıklar, 411
    epidemiyolojisi, 412-413
    klinik özellikleri, 413-414, 414k, 414ş
    laboratuvar tanısı, 415, 415k
    tedavisi, 416
  önemli türleri, 406k, 406t
  patojenite mekanizmaları, 412
  yapısı, 411, 412ş
Bothria, *Diphyllobothrium latum*, 884
Bovine spongiform ensefalopati, 661-665
Boyalar
  gram, 10, 13ş
  mantarlar için, 690, 696t-697t
  mikroskopi için, 10, 13ş, 158, 159t, 160
  parazit muayenesi için, 808

Boyalar, mikroskopi, 158, 159t
Böbrek
  disfonksiyonları
    Leptospira, 417, 418
    sıtmada, 839
  fagositler, 92
  taşları, 266, 314
Brachiola, 832-833
Bradyzoitler, *Toxoplasma gondii*, 841
Branched-chain DNA assay, 168
Brevibacterium, 262k, 266, 266t
Brill-Zinsser hastalığı, 432
Brodie apsesi, 220
Bronkoalveolar lavaj sıvısı, *Pneumocystis jirovecii*, 773
Bronkopulmoner hastalık, *Nocardia*, 270-271, 270t, 272§
Bronsiyal enfeksiyonlar
  Aspergillus, 765-766
  bakteriyel, 459t
  fungal, 792t
Bronşiolit
  human metapneumovirus, 581
  parainfluenza virus, 578
  respiratory syncytial virus, 580-581
  viral, 669t
Bronşioller, mikrobial flora, 74-75, 74k
Bronşit, *Chlamydophila pneumoniae*, 447
Brucella abortus, 358k, 359k, 361-363, 361k
Brucella canis, 358k, 359k, 361-363, 361k
Brucella melitensis, 358k, 359k, 361-363, 361k
Brucella suis, 358k, 359k, 361-363, 361k
Brucella, 358k, 359k, 361-363, 361k
Brugia malayi, 863-865, 863§-865§
Bubon, *Chlamydia trachomatis*, 446
Bubonik plak, 312-313
Budding, viral replikasyonda, 53
Buffalo gnat, 904-905
Bulbar poliomyelit, 558
Bullöz impetigo, 216, 216§
Bunyaviridae, 621-624
  epidemiyolojisi, 622-623, 623k, 624§
  laboratuvar tanısı, 623-624
  oluşturduğu hastalıklar, 623, 624
  patojenite mekanizmaları, 621-622, 623k
  replikasyonu, 621, 622k, 622t
  tıbbi önemi olanlar, 622t
  yapısı, 621, 622k, 622t, 623§
Burkholderia cepacia, 334k, 338, 338k
Burkholderia gladioli, 338, 338k
Burkholderia mallei, 334k
Burkholderia pseudomallei, 334k, 338-339, 338k
Burkholderia, 334k, 338-339, 338k
Burkitt lenfoma, 533

C antijeni, *Streptococcus agalactiae*, 234
C protein, alphavirüsler, 610-611
Calabar swelling, loaiyaz, 865
Calcofluor white boyası, 159t, 160, 690, 693§, 693t
Calicivirus, 568-569
Calmette-Guérin aşısı, 150-151
Calmodulin-bağımlı adenilat siklaz, *Bacillus anthracis*, 247
Campylobacter coli, 325-328, 326k
Campylobacter fetus, 325-327
Campylobacter jejuni, 325-328, 326k, 332
Campylobacter upsaliensis, 325, 326k, 327-328
Campylobacter, 325-328, 327k
  epidemiyolojisi, 327
  fizyolojisi, 325
  immün cevap, 326-327
  önemli türleri, 325-328, 327k
  laboratuvar tanısı, 328
  oluşturduğu hastalıklar, 327-328
  patojenite mekanizmaları, 325-327
  yapısı, 325, 327§
Candida albicans, 751-752, 754-755, 754§, 757-758, 759§
Candida glabrata, 751-753, 755, 759
Candida krusei, 755, 759, 759§
Candida parapsilosis, 751, 755-757
Candida tropicalis, 751, 754§, 755, 758, 759§
Candida, 751-759
  bulaşması, 755
  epidemiyolojisi, 751-752, 753t, 754-756, 754t, 755§, 755t, 756§, 756t
  fırsatçı türleri, 753t
  ilaç direnci, 710-712, 711t
  kolonizasyonu, 754-755
  laboratuvar tanısı, 758, 759§
  morfolojisi, 752, 754, 754§
  normal flora, 754-755
  oluşturduğu hastalıklar.
  tür dağılımı, 754t
Canlı aşılar, 149-152, 150§, 151t, 560, 561t
Capnocytophaga, 372k, 374
Cardiobacterium hominis, 372k, 373
Carrión hastalığı, 371-373, 372k
Castleman hastalığı, 538
CCR5 reseptör, retrovirus, 630
CD belirteçleri, 93t, 97
CD belirteçleri, 93t, 97
CD154 proteinleri, 114
CD18 proteinleri, 114
CD25 proteinleri, 114
CD4 proteinleri, 114, 630
CD45RA ve CD45RO proteinleri, 114
CD8 proteinleri, 114
cDNA kütüphanesi, 37
Centipedes, 893
Centruroides, 899, 899§
Cephalosporium, mikotoksinleri, 789-790
Cercariae
  Fasciolopsis buski, 871, 872§
  Şistozomlar, 876
Chagas hastalığı, 848-852, 851§
Chagomas, 851
Chédiak-Higashi sendromu, 143, 144§
Chelicerae, örümceklerin, 897
Chelicerata. Arachnida (Chelicerata).
Chigoe flea, 908
Chikungunya, 615
Chlamydia trachomatis, 442-447, 442k, 442t, 443t
  biovarları, 442
  epidemiyolojisi, 444
  immün cevap, 443
Chlamydia trachomatis (devamı)
  laboratuvar tanısı, 446-447, 446§, 447§
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 443k, 444-446, 445§
    tedavisi, 447
  patojenite mekanizmaları, 443
  serovarları, 442, 443t
Chlamydia, 458t
Chlamydiaceae, 441-442, 442k, 442§, 442t
Chlamydoconidia, *Candida*, 752, 754§
Chlamydophila pneumoniae, 442k, 442t, 447-448
Chlamydophila psittaci, 442k, 442t, 448-449, 448§
Chlamydophila, 458t
Chlamydospores, *Blastomyces dermatitidis*, 735
Chlorella, 776t, 777
CHROMagar, 163, 758, 759§
Chromista
  fizyolojisi, 68
  önemi, 66t
Ciddi akut respiratuar sendrom (SARS), 565-567
Ciliates, 67t, 827-828
Ciliophora, fizyolojisi, 68
Cilt enfeksiyonları
  anaerobik, 402, 402§
  Ancylostoma braziliense, 859-860
  bakteriyel, 461t
  Bartonella, 371-373, 372k
  Blastomyces dermatitidis, 736
  Bordetella, 264
  Borrelia, 413-414, 414§
  Candida, 757, 757t, 758
  Cryptococcus neoformans, 853
  çiçek hastalığı, 544, 544§
  Erysipelothrix rhusiopathiae, 259
  fungal, 60, 62, 62t, 715-724, 716§, 717§, 793t
  herpes simpleks virüs, 520-522
  Histoplazma duboisii, 745
  insan papillomavirüs, 499, 501-502, 503§
  koksakivirüs, 559
  Lacazia loboi, 778, 779, 779§
  Leishmania, 846, 847
  lepra, 282, 283§, 283t, 284§
  molluscum contagiosum, 546, 546§
  Neisseria gonorrhoeae, 295-296, 296§
  Nocardia, 270-272, 273§
  Onchocerca volvulus, 867-868
  orf, 545, 545§
  parazitik, 913t
  Prototheca, 780-781
  Pseudomonas aeruginosa, 336
  Pythium insidiosum, 781-782
  Rickettsia, 430t, 431
  stafilokokkal, 218-219, 218§, 219§
  şistozomal, 880
  Treponema, 405, 407§, 408
  uyuz, 900
  varicella-zoster virüs, 526-528, 527§
  zigomikoz, 768
Cilt
  bakteriyel giriş, 180-181, 181t
  bariyer fonksiyonları, 123, 124§

Cilt *(devamı)*
mikrobiyal florası, 76-77, 76k
örnek toplanması, 490t, 692t, 805t, 806t
Cilt testleri
koksidiodin, 742
tüberkülin, 286-287
Cinchona alkaloidleri, 816-817
Cinsel sporları, mantarların, 58-59
Cinsel taşınımı
HIV'in, 636, 640
Sitomegalovirüs'ün, 536, 537
Citrobacter, 314
Cladophialophora bantiana, 771ş
Cladophialophora, 727, 729
Cladosporium, 727, 771
Claviceps, mikotoksinleri, 787t, 788
Clostridium argentinense, 384
Clostridium baratii, 378, 384
Clostridium botulinum, 378k, 378t, 383-386, 384k
epidemiyolojisi, 384
fizyolojisi, 383-384
immün cevap, 384
laboratuvar tanısı, 385
oluşturduğu hastalıklar, 380k
klinik özellikleri, 384-385
tedavisi, 386
patojenite mekanizmaları, 384
toksinleri, 384
yapısı, 383-384
Clostridium butyricum, 378, 384
Clostridium clostridioforme, 378
Clostridium difficile, 378k, 378t, 380k, 386-387, 386k, 387ş
Clostridium innocuum, 378
Clostridium novyi, 378
Clostridium perfringens, 377-381, 378t, 389k-380k
epidemiyolojisi, 378
fizyolojisi, 377, 379ş
laboratuvar tanısı, 381
oluşturduğu hastalıklar, 379-381, 380k, 381ş
patojenite mekanizmaları, 377-378
toksinleri, 377-378
yapısı, 377, 379ş
Clostridium septicum, 378k, 378t, 387-388, 387ş
Clostridium sordellii, 378, 388
Clostridium sporogenes, 378
Clostridium tertium, 378k, 378t, 388
Clostridium tetani, 378k, 378t, 381-383, 381k
aşıları, 383
epidemiyolojisi, 382
fizyolojisi, 381-382
immün cevap, 382
laboratuvar tanısı, 383
oluşturduğu hastalıklar, 380k, 382-383, 383ş
patojenite mekanizmaları, 382
toksinleri, 382
yapısı, 381-382
Clostridium, 377-389, 378t
önemli türleri, 377, 378k
sporları, 20
Clumping faktör, stafilokoklar, 211
Coltivirus, 607-608, 607ş
Columella, fungi, 59
Condylomata acuminata, 502
Condylomata lata, 408
Conidiobolus coronatus, 730-732, 731ş
Conidiobolus, 767-768
Coronavirus, 565-567
laboratuvar tanısı, 567
oluşturduğu hastalıklar, 565-567, 568k
ortak özellikleri, 566k
patojenite mekanizmaları, 565-566, 567k
proteinleri, 565, 567t
replikasyonu, 565, 567ş
yapısı, 565, 566ş
Corynebacterium amycolatum, 262k, 262t, 265k, 266
Corynebacterium diphtheriae, 261-265, 263ş
aşıları, 265
epidemiyolojisi, 262-263
fizyolojisi, 261
laboratuvar tanısı, 264-265
oluşturduğu hastalıklar, 263-265, 264ş
patojenite mekanizmaları, 261-262
toksinleri, 261-262, 264-265
yapısı, 261
Corynebacterium jeikeium, 262k, 262t, 265-266, 265k, 265ş
Corynebacterium pseudotuberculosis, 262k, 262t, 266
Corynebacterium ulcerans, 262k, 262t, 265k, 266
Corynebacterium urealyticum, 262k, 262t, 265k, 266
Corynebacterium, 261, 262k, 262t
Cowdry inklüzyon cisimcikleri, virüsler, 491, 491ş
Cowpox, 545
Coxiella burnetii, 436k, 437t, 438-440, 438k
Coxiella, 458t
Coxsackie adenovirus reseptörü, 509
Coxsackievirus, 553
laboratuvar tanısı, 560
oluşturduğu hastalıklar, 558-560, 558t
C-reaktif protein, 128, 238
Creutzfeldt-Jakob disease, 661-665
Crustacea, 49t, 51, 894, 896-897
Cryptococcomas, 761
Cryptococcus neoformans
değişkenler, 760
ilaç direnci, 710-712, 711t
morfolojisi, 760, 760ş, 761ş
oluşturduğu hastalıklar, 710t, 760-762, 762t
Cryptosporidium, 829-830, 829ş, 830ş
Culicoides, 904
Cunninghamella, 767-768
Curvularia, 729, 732-733
Cyclospora, 830-832, 831ş, 832ş
Cytomegalovirus, 534-537, 538k
epidemiyolojisi, 534, 534t, 535k
laboratuvar tanısı, 536-537, 536ş, 536t
oluşturduğu hastalıklar, 534-537, 535ş, 535t
patojenite mekanizmaları, 534, 534k
replikasyonu, 534
yapısı, 534
Çamaşır suyu, dezenfeksiyon için, 83
Çapraz sunum, antijenler, 117, 118ş
Çerçeve mutasyonları, 54
Çiçek hastalığı, 543ş, 544-545, 544ş
çeşitleri, 544
epidemiyolojisi, 543
eradikasyonu, 544-545, 544k
için aşı, 151-152
patojenite mekanizmaları, 543k
tarihçesi, 541
Çilek dil, skarlet ateşinde, 229
Çini mürekkebi metodu, mikroskopi, 158, 159t
Çinko endopeptidazlar
Clostridium botulinum'un, 384
Clostridium tetani'nin, 382
Çizgisel epitoplar, 99
Çoğul klonlama bölgesi, 36
Çok geç antijenler, 114
Çözünme gücü, mikroskopun, 157
Çukulatamsı agar, 162

D genesegmentleri, immünoglobülinler, 103, 104ş
Dakin solüsyonu, Khlorelloz, 778
Dalak, 89-90, 94ş
etkileyen parazitler, 912t
makrofajları, 127
örnek toplanması, 806t
purpurası, 372
Dalgalanan membran, *Trypanosoma brucei*'nin, 849
Dane partikülü, 648-649, 649ş
Dapson, 208, 289
Daptomisin, 203-204
Debridman
Aktinomikoz için, 395
Clostridium perfringens enfeksiyonları, 381
Khlorelloz için, 778
Pythium insidiosum enfeksiyonları, 782
tetanoz, 383
Defektif viryon partikülleri, 46, 54
Defensin, 123
Değişim, mutasyonda, 32
Değişken bölge, immünglobulinlerin, 100
Dekapod, 897
Dekontaminasyon reaktifi, mikobakteriyel testler için, 288
Delavirdin, 482, 486
Delesyon mutasyonları, 54
Delta ajanı (hepatit D virus), 52, 645, 646t, 657-658, 657ş, 658k
Dematikoz mayalar, fırsatçı türleri, 753t
Dementia, AIDS-ilişkili, 638
Demir hematoksilen boyası, 158, 159t
Demir şelasyon proteinler, Enterobacteriaceae, 303
Demir, bakteriyel üreme için, 23
Demiyelinasyon, polyomavirus enfeksiyonları, 506
Demodex, 901
Dendritik hücreler, 90ş, 91t, 95-96, 109-110, 110k, 111t, 119ş, 129, 130ş
HIV tropism, 633
olgunlaşmamış, 135
viral enfeksiyonlarda, 132

Deng hemorajik ateşi, 616
Dengue virus, 616
Densovirus, 547
Deoxynivalenol, 789-790
Dependovirus, 547
Dermacentor, 589, 902-903
Dermal interstisyal hücreler, 95, 109
Dermatit, şistzomal, 880
Dermatobia hominis, 906
Dermatofitoz, 718-724
  ekolojisi, 719-720
  epidemiyolojisi, 719-720
  etken ajanlar, 718, 719t-721t
  klinik oluşum, 720-722, 723ş, 724ş
  laboratuvar tanısı, 722-723
  morfolojisi, 718-719, 722ş, 723ş
  non-dermatofitozlar, 718, 719t, 724
  tedavisi, 723-724
Dermonekrotik toksin, *Bordetella*, 352
Dev hücreler
  measles, 573, 574, 576
Devil's grip, coxsackievirus enfeksiyonları, 559
"Dewdrop on a rose petal" vezikülü, varicella, 527, 527ş
Dezenfeksiyon
  etki mekanizması, 81-83
  metotlar, 79-80, 81t
  tanımı, 80k
Dış yüzey proteini, *Borrelia*'nın, 412, 412ş
Dış zar proteini
  Chlamydiaceae'nın, 441
  Rickettsia rickettsii'nın, 428
Dış zar, 13-15, 13ş
Dışkı
  incelenmesi, 807-808
  örneklerin toplanması, 191t, 194, 804, 805t-806t, 807
Dışkı
  muayenesi, 807-808
  örnek toplanması, 190t, 191t, 194
Diacetoxyscirpenol, 789-790
Diamidine, parazitik hastalıklar, 817
Diaminopirimidin, 817
Diaptomus, 896-897
Diare
  adenovirus, 514
  Bacillus cereus, 252
  Escherichia coli, 305-307, 305t
  rotavirus, 605-606, 606k, 606t
  Shigella, 311
  Vibrio, 318-321
Dicrocoelium dendriticum, 872
Dideoksitidin, 485
Dideoksiyinozin, 485
Dientamoeba fragilis, 826
Dietilkarbamazin, 801, 865
Difluoromethylornithine, tripanozomiyaz için, 850
Difteri toksini, 262, 264-265
Difteri, 263-265, 264ş
Dil kurtları (pentastomida), 49t, 51, 894, 896ş
Diloxanide furoate, amebiyaz için, 824
Dimorfik funguslar, 4, 58
Diphyllobothrium latum, 884-886, 885ş
Dipikolinik asid, spor, 20, 21ş
Diploid hücre serileri, kültür için, 492
Diplokoklar
  Neisseria, 291, 293ş
  Streptococcus pneumoniae, 237, 238ş
Diptera, 903-905, 905ş
Dipylidium caninum, 890-891, 890ş
Direct immünfloresan tekniği, 170, 172ş, 446, 446ş
Direkt DNA tamiri, 32
Direkt floresan antikor testi
  Legionella, 368
  Treponema, 408, 409ş
Dirofilaria immitis, 868
Dissemine intravaskuler koagülasyon, 184
Dissemine tüberküloz, 281
Disülfid bağları, immünoglobülinler, 101
DNA
  komplemanter, retrovirus replikasyonunda, 630
  rekombinasyon, 33, 36, 37ş
  replikasyonu, 29-31, 31ş
  tamiri, 32-33
  transfer, 34-36, 35ş
DNA analizi
  bakterilerin, 165-168, 166ş, 167ş
  virüslerin, 494
DNA aşısı, 148, 153
DNA hibridizasyonu, 10
DNA ligaz, genetik mühendisliği, 36
DNA polimeraz
  adenovirus, 509
  Antiviral hedef, 481-482, 481ş
  DNA-bağımlı, 30, 50
  herpesvirus, 518
DNA prob, 165-168, 166ş, 167ş
DNA virüsleri.
DNAse, streptokokkal, 229
Doğal bağışıklık, 147
Doğal bariyerler, 123
Doğal öldürücü hücreler, 90ş, 91t, 96, 97, 111-112
  T-hücre reseptörleri için, 92t
  T-hücre hibridi, 122, 128
  viral enfeksiyonlarda, 132
Doğuya özgü kan paraziti, 878ş, 879
Doksisiklin, 205-206
  bartonelloz 373
  Borrelia enfeksiyonları için, 416
  bruselloz, 363
  Chlamydia trachomatis enfeksiyonları için, 447
  Chlamydophila psittaci enfeksiyonları için, 448-449, 448ş
  Coxiella burnetii enfeksiyonları için, 439
  erlişyoz için, 437
  leptospiroz için, 418
  Mycoplasma enfeksiyonları için, 424
  Orientia enfeksiyonları için, 433
  parazitik hastalıklar için, 817
  Rickettsia rickettsii enfeksiyonları için, 431
  sıtma için 837, 839
  sifiliz için, 410
  stafilokok enfeksiyonları için, 222
Doksisiklin *(devamı)*
  tifüs için, 433
  tularemi için, 360
Doku kültür dozu, viral kantitasyonda, 493
Doku tropizmi
  Epstein-Barr virüsün, 529
  parazitlerin, 798
  virüslerin, 47, 47t, 467
Doku(lar)
  yıkımı, bakteriyel hastalıkta, 182
  -da protozoa. *Bakınız* Protozoa, kan ve doku.
  örnek toplanması, 191t, 193
Dolama, herpetik, 523, 524ş
Domuz tenyası, 881-882, 882ş
Dot blot metodu
  bakteriler için, 166-167
  virüsler için, 494
"Double : double" genom, reoviridae, 601
Downey hücreleri, Epstein-Barr virüs enfeksiyonları, 530, 531ş
DPT aşısı, 265
Dracunculus medinensis, 868-869, 868ş
Duffy kan grubu antijenleri, parazitik hastalıklar, 798
Dumdum ateşi (viseral layşmamniyaz), 846-848, 846t
Duodenal aspirat, parazitlerin saptanması için, 808
Durağan faz, bakteriyel büyüme, 32, 32ş
Duyarlılık testi
  antifungal ajanların, 712-713
  antimikrobiyallerin, 194, 198
Düşük düzey dezenfektan, 80
Dysgonomonas, 374

Early antijen, Epstein-Barr virus, 529, 530t, 533t
Eastern equine encephalitis virus, 611, 615
Ebola virus, 597-599, 597ş
Echinococcus granulosus, 886-887, 886ş
Echinococcus multilocularis, 888-889, 888ş
Echinostoma ilocanum, 871
Echovirus, 553
  laboratuvar tanısı, 560
  oluşturduğu hastalıklar, 558-560, 558t
Ecthyma gangrenosum, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları, 335, 337
Edinsel immün yetmezlik sendromu, 627, 636-638, 637t, 638k.
  epidemiyoloji, 635, 635ş
  indikatör hastalıklar, 636-637, 637t
  klinik özellikleri, 636-638, 637t, 638k
Efavirenz, 486
Egzema herpeticum, 523
Ehrlich, Paul, 3
Ehrlichia canis, 435, 436ş, 437
Ehrlichia chaffeensis, 435-437, 436k
Ehrlichia ewingii, 436k, 437
Ehrlichia, 435-438, 436k, 458t
  oluşturduğu hastalıklar, 436-438
  epidemiyolojisi, 435-436, 437t
  immün cevap, 435
  laboratuvar tanısı, 437
  patojenite mekanizmaları, 435
  fizyolojisi, 435, 436ş
  yapısı, 435, 436ş

Eikenella corrodens, 292k, 295k, 299-300
Ekinokandin, 702t, 705ş, 706t, 707, 707ş
  kandidiyaz, 759
  direnç, 712
Eklemler
  enfeksiyonları
    bakteriyel, 461t
    Candida, 757t, 758
    fungal, 793t
    Neisseria gonorrhoeae, 295-296
  protetik, stafilokokkal enfeksiyonları, 220
  örnekleri toplanması, 691t
Eksizyon DNA tamiri, 33
Eksojen antijen sunum yolu, 117, 118ş
Eksojen enfeksiyonlar, 5
Eksponensiyal faz, bakteriyel üremenin, 32, 32ş
Eksüda, örnek toplama, 191t
Ektotriks fungal invazyon, 718, 720t, 723ş
Ekuvalan zon, serolojik tanıda, 169
Ekzantem subitum, 537-538, 538k, 538ş
Ekzantem, viral, 670, 670t
Ekzoenzim S ve T, *Pseudomonas aeruginosa*, 335
Ekzoeritrositik siklus, 835
Ekzotoksin A, *Pseudomonas aeruginosa*, 335
Ekzotoksin(ler), 182-183, 183ş, 184t, 185ş, 228-229
El-ayak ve ağız hastalığı, 559, 559ş
Elefantiyaz, 864, 867
Elek test, difteri, 264
Elektroforez, 165, 166ş
Elektron mikroskopi, 158, 491
Elementer yapılar
  Chlamydiaceae, 441
  Ehrlichia, 435
ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), 171, 173ş
Elongasyon faktör 2, *Corynebacterium diphtheriae*, 262
Embden-Meyerhof-Parnas yolağı, 24-25, 24ş, 25ş
Emmonsia, 775-777, 776ş, 777t
Encephalitozoon, 832-833, 833ş
Endemik (murine) tifüs, 430t, 432-433
Endemik mikoz, 62-63, 62t
Endemik tekrarlayan ateş, 411, 413-415
Enders, John, 3
Endoftalmit, *Bacillus cereus*, 252
Endojen antijen sunum yolu, 117, 118ş
Endojen enfeksiyonlar, 5
Endokardit
  Candida, 757t
  Cardiobacterium hominis, 373-374
  Coxiella burnetii, 439
  enterokokkal, 245
  Erysipelothrix rhusiopathiae, 259
  Lactobacillus, 396
  Pseudomonas aeruginosa, 337
  stafilokokkal, 219, 220
Endolimax nana, 821, 824
Endometrit, *Streptococcus agalactiae*, 235
Endositoz, viral replikasyon, 47
Endospor, 20-21, 21ş
Endothriks fungal invazyon, 718, 720t, 723ş
Endotoksin(ler).
Enerji parazitleri, Chlamydiaceae, 441
Enerji, bakteriyal metabolizma, 23-26, 24ş-26ş
Enfeksiyonlar
  endojen, 5
  eksojen, 5
  immün cevap, 123-145
  kontrolu, 674-675
    etken ajanlar, 79-83
    HIV, 640
  tanımı, 73
Enfeksiyöz doz, viral kantitasyon, 493
Enfeksiyöz mononükleoz, 530-534, 531ş, 532ş
Enfeksiyöz nükleik asidler, 49
Enflamasyon, akut, 128-129
Enfuvirtide, 480
Ensefalit
  alphavirus, 613, 615-616
  amebik, 844-845
  Bunyaviridae, 623
  coxsackievirus, 559
  flavivirus, 613, 615-616
  Hendra virus, 581
  herpes simplex virus, 524
  influenza virus, 589
  measles virus, 574, 576
  Nipah virus, 581
  viral, 671k, 672
Ensefalopati, spongiform, 661-665
Entamoeba coli, 821, 824
Entamoeba dispar, 821-823
Entamoeba gingivalis, 821
Entamoeba hartmanni, 821, 824
Entamoeba histolytica, 821-824
  epidemiyolojisi, 822
  fizyolojisi, 821, 822ş
  laboratuvar tanısı, 823, 823ş
  oluşturduğu hastalıklar, 822-824
  patojenite mekanizmaları, 821-822
  yapısı, 821, 822ş, 822t
  yaşam siklüsü, 822ş
Entamoeba moshkovskii, 821-823
Entamoeba polecki, 821, 824
Enterik ateş, *Salmonella*, 309
Enteroagregatif (EAEC) *Escherichia coli*, 304t, 305t, 306
Enterobacter, 314
Enterobacteriaceae
  antijenik yapısı, 301, 302ş
  dış membranlar, 15
  evazif hareketler, 303
  fizyolojisi, 301-303, 302ş
  ilaç direnci, 303
  laboratuvar tanısı, 314
  oluşturduğu hastalıklar
    tıbbi önemi olanlar, 301, 302k, 302ş
    tedavisi, 314-315
  patojenite mekanizmaları, 303, 303k
  sınıflaması, 302
  yapısı, 301-303, 302ş
Enterobakteriyel ortak antijen, 301, 302ş
Enterobius vermicularis, 853-855
  epidemiyolojisi, 853
  fizyolojisi, 853, 854ş
Enterobius vermicularis (devamı)
  laboratuvar tanısı, 854, 854ş
  oluşturduğu hastalıklar, 853-854
  yapısı, 853, 854ş
  yaşam döngüsü, 854ş
  tedavisi, 854-855
Enterococcus casseliflavus, 243, 244k, 245
Enterococcus faecalis, 36, 37ş, 243, 244k, 244ş, 245-246
Enterococcus faecium, 243, 244k, 246
Enterococcus gallinarum, 243, 244k, 245
Enterocytozoon, 832-833
Enterohemorajik (EHEC) *Escherichia coli*, 304t, 305t, 306-307
Enteroinvasiv (EIEC) *Escherichia coli*, 304t, 305t, 307
Enterokoklar, 243, 244k, 244ş, 244t, 245-246, 245k
Enterokolit
  Cryptosporidium, 830
  stafilokokkal, 214, 217
  Yersinia enterocolitica, 313
Enteropatojenik (EPEC) *Escherichia coli*, 304t, 305t, 306
Enterotoksik (ETEC) *Escherichia coli*, 304t, 305-306, 305t
Enterotoksinler
  Bacillus cereus, 251-252, 251k, 251t
  Clostridium difficile, 386-387
  Clostridium perfringens, 378
  stafilokoklar, 214
  Vibrio, 317-320, 319t
Enterovirüs, 554-561
  aşıları, 560
  epidemiyolojisi, 556-557, 556k, 556ş
  immün cevap, 556
  laboratuvar tanısı, 560
  oluşturduğu hastalıklar, 557-560, 558ş, 558t, 559ş
  patojenite mekanizmaları, 554-556, 556k, 556ş
  serotipler, 553
Entomophthorales, 767-768, 767ş
Entomophthoromikoz (zigomikoz), 730-732, 731ş
Env protein, retrovirus, 629
Envenomasyon
  akrep, 899
  hymenoptera, 909
  örümcek, 897-899
Enzyme immunoassay, 170-171, 172ş, 415
Enzyme-linked immunosorbent assay, 171, 173ş
  Chlamydia trachomatis, 446
  Toxoplasma gondii, 842
  virüsler, 495
Eosinophilia, filariyaz, 864, 864ş
Eozinofiller, 90ş, 91t, 92, 136, 138
Epidemik (louse-borne) tekrarlayan ateş, 411
Epidemik keratokonjonktivit, adenovirus, 514
Epidemik tifüs, 430t, 431-432, 432k
Epidemik, viral enfeksiyonlar, 476-477
Epidermophyton , 718, 719t-721t, 720, 722ş. *See also* Dermatophytoses.

Epiglottit
Haemophilus influenzae, 347
örneklerin toplanması, 190t, 192
Epimastigot, *Trypanosoma brucei*, 849
Epitop, 99
Epsilon toksin, *Clostridium perfringens*, 378
Epstein-Barr nükleer antijen, 529-530, 530t, 533t
Epstein-Barr virüs, 529-534, 538k
epidemiyolojisi, 530-531, 532k
immün cevap, 529-530, 531ş
laboratuvar tanısı, 533-534, 533k, 533t
oluşturduğu hastalıklar, 531-534, 532ş, 533k, 533t
patojenite mekanizmaları, 529-530, 530k, 531ş
replikasyonu, 529, 530t
yapısı, 529, 530t
Ergot alkaloidleri, mikotoksinler, 787t, 788-789
Eritema enfeksiyozum, 547-550, 549k, 550ş
Eritema migrans, Lyme hastalığı, 413-414, 414ş
Eritromisin, 206
Bartonelloz için, 373
Bordetella enfeksiyonları için, 355
Campylobacter enfeksiyonları için, 328
Difteri için, 265
Haemophilus influenzae enfeksiyonları için, 349
Mycoplasma enfeksiyonları için, 424
Ureaplasma enfeksiyonları için, 424
Eritrositler, 90ş
Erizipel, 230, 230ş
Erizipeloid, 259
Erken gen ürünleri, viral replikasyon, 49, 49ş
Erken proteinler, herpesvirus, 517, 520
Erken proteinler, herpesvirüsler, 518, 520
Erysipelothrix rhusiopathiae, 256k, 258-260, 258k, 258ş
Erysipelothrix, 255, 256k
ESAT-6 testi, mikobakteri için, 287
Eschar, *Rickettsia* enfeksiyonları, 430t, 431
Escherichia coli, 303-307, 304k
enteroagregatif (EAEC), 304t, 305t, 306
enterohemorajik (EHEC), 304t, 305t, 306-307
enteroinvasiv (EIEC), 304t, 305t, 307
enteropatojenik (EPEC), 304t, 305t, 306
enterotoksik (ETEC), 304t, 305-306, 305t
hücre bölünmesi, 20ş
ilaç direnci, 315
kromozomu, 9
oluşturduğu hastalıklar, 305-307, 305t
epidemiyolojisi, 304, 305ş
geni, 28ş, 38, 38ş
laboratuvar tanısı, 314
patojenite mekanizmaları, 304, 304t
peptidoglikan, 15ş
toksinleri, 304t, 305t
Eski dünya kancalı kurdu, 858-859, 858ş
"Et yiyen" bakteriler, 230, 230ş
Ethambutol, 204
Mycobacterium avium enfeksiyonları için, 289
Tüberküloz için, 289
Ethanol, antisepsi, 83
Ethionamid, 204
Etilen oksid, sterilizasyon için, 79, 80k, 81
Eubacterium, 392k, 393t
Euglenozoa, 66
Eutrombicula, 901
Exophiala, 727-729, 732-733
Exserohilum, 772

F antijeni, *Streptococcus pneumoniae*, 238
F pili (seks pili), 16, 35
F plazmid, 35
F protein
paramyxovirus 571, 572t
Streptococcus pyogenes, 227, 228
Fab fragmanı, immünoglobülinler, 101, 102ş
Faeohipomikoz, 726t, 732-733, 732ş, 771-772, 771ş, 772ş
Fagolizozom, *Legionella'nın* etkileri, 365
Fagositoz, 90, 92, 126-127, 127k, 127ş
hücreler için, 91t, 92, 95
inhibisyonu, 186, 186t, 187ş, 401
Mycobacterium tuberculosis'in, 278-279
Streptococcus pneumoniae'nın, 239
viral enfeksiyonlarda, 132
Yersinia direnci, 312
yetmezliği, 143, 144ş
Fakultatif anaerobik bakteriler
basiller, 453t
koklar, 452t-453t
Fakültatif anaeroblar, 23, 301
Famciclovir, 482-483, 483ş
hepatit B, 654
Herpes simpleks virüs enfeksiyonları için, 525
varicella, 528
Faranjit
adenovirüs, 513-514
Arcanobacterium, 266
Chlamydophila pneumoniae, 447
difteride, 263-264, 263ş
Epstein-Barr virus, 531
herpes simplex virüs, 523
Mycoplasma pneumoniae, 422
Streptococcus pyogenes, 229, 231
viral, 667-669, 669t
Fare-ısırığı ateşi, 374-375, 374ş
Faringokonjunktival ateş, 513-514
Farinks
mikrobiyal florası, 74
örnek toplanması, 190t, 192
viral enfeksiyonları, 667-669, 669t
Fas proteini ve FasL proteini, 112, 122
Fasciola hepatica, 872-873, 873ş
Fasciolopsis buski, 871-872, 872ş, 873ş
Fasiit, *Clostridium perfringens*, 379
FasL proteini, 114
Favik fungal invasyon, 718, 723ş
Faz-kontrast mikroskopi, 158
Fc parçası, immünoglobülinler, 100ş, 101, 102ş
FcR reseptörler, 100ş
Fekal antijen testi, *Giardia lamblia*, 826
Fenolik bileşikler, dezenfeksiyon için, 83
Fenoller, parazitik hastalıklar için, 820
Fenotipik yer değiştirme, *Candida*'da, 752, 754
Fermentasyon, 25, 25ş
Fertilite faktör F, gen değişiminde, 33
Fırsatçı enfeksiyonlar
Acinetobacter, 340
Aeromonas, 322-323
Aspergillus, 763-767, 764k, 765ş, 766ş
bakteriyel, 179
Candida, 751-759
Cryptococcus neoformans, 760-762, 760ş, 761ş, 762t
Enterobacteriaceae, 301
serbest-yaşayan amipler, 844-845
fungal, 62t, 63, 751-774
Histoplasma capsulatum, 745
HIV enfeksiyonunda, 638
hiyalohipomiçet, 768-771, 769ş, 770ş
immün yetmezlikte, 144, 144t
Lactobacillus, 396
Faeohipomikoz, 771-772, 771ş, 772ş
Pneumocystis jirovecii, 772-773, 772ş, 773ş
zemin hazırlayan durumlar, 751, 752t
Propionibacterium, 395
Pseudomonas, 333
Rhodococcus, 273-274
zigomikoz, 767-768, 767ş
Fırsatçı patojenler, 73
Fibrinolizin, stafilokokkal, 214
Filariform larva
Çengelli kurtlar, 859
Strongyloides stercoralis, 860, 860ş
Filariyaz
Bancroft, 863-865, 863ş-865ş
Malayan, 863-865
Filovirüsler, 597-599, 597ş
Filtrasyon, sterilizasyon için, 79
Fimbriae (pili), 16, 181
Bordetella, 351
Enterobacteriaceae, 303
Escherichia coli, 306
Neisseria, 292
Pseudomonas aeruginosa, 335
Vibrio, 317
Finegoldia, 392k
Fitz-Hugh-Curtis sendromu, 296, 296ş
Fiziksel steril ediciler, 79, 80k
Flajella, 16
Enterobacteriaceae, 303
Pseudomonas aeruginosa, 335
Trypanosoma brucei, 849
Vibrio, 317
Flajellatlar, 66, 824-827
Dientamoeba fragilis, 826
Giardia lamblia, 824-826, 825ş
Trichomonas vaginalis, 826-827, 827ş
Flajellin, 16
Flavivirus, 609-617
oluşturduğu hastalıklar, 614ş, 615-617
epidemiyolojisi, 614-615, 614k, 615ş
genomu, 611-612, 612ş
immün cevap, 613-614
laboratuvar tanısı, 616-617
patojenite mekanizmaları, 612-613, 613k
replikasyonu, 611-612, 612ş
yapısı, 611-612, 612ş
Flebovirüsler, 621, 622t
Fleming, Alexander, 199

Floresan insitu hibridizasyon, stafilokoklar, 221
Floresan mikroskopi, 158, 159t, 160, 160t
Floresan treponemal antikor Absorbsiyon testi, 409
Floresanla aktive hücreler, 170-172, 173§
Flow sitometri, 170-172, 173§
Flukonazol, 704-705, 705§, 706t
  blastomikoz, 738
  Blastoschizomyces capitatus enfeksiyonları için, 763
  kandidiyaz, 759
  koksidioidomikoz, 743
  kriptokokkoz, 762
  histoplazmoz, 746
  layşmanyoz, 848
  direnç, 711-712
Fluorokinolonlar
  Coxiella burnetii enfeksiyonları için, 439
  Legionella enfeksiyonları için, 369
  Mycoplasma enfeksiyonları için, 424
  Rickettsia rickettsii enfeksiyonları için, 431
  tularemi, 360
Fluorourasil, 485
Flusitosin, 705§, 706t
  khromoblastomikoz, 729
  kriptokokkoz, 762
  fungal enfeksiyonları için, 708
  direnç, 712
Folik asid antagonisti, parazitik hastalıklar için, 817
Folliküler dendritik hücreler, 95, 109
Folliküler konjonktivit, *Chlamydia trachomatis*, 444
Follikülit, 218, 336
Fomit, 475
Fonsecaea, 727, 729
Formaldehit gazı, sterilizasyon için, 79, 80k, 82
Fosfofonormik asit 482, 485§
Fosfokolin, *Streptococcus pneumoniae*, 238, 239
Fosfolipaz C
  Bacillus cereus'un, 251
  Listeria monocytogenes'in, 255
  Pseudomonas aeruginosa'nın, 335
Fosfolipaz(lar)
  Helicobacter pylori'nin, 330
  parazitlerin, 799
Fosforilasyon, substrat düzeyinde, 24-25
Foskarnet, 482, 485-486, 485§, 537
Fotofobi, kızamıkta, 575
Fraksiyon 1, *Yersinia pestis*, 312
Francisella philomiragia, 357, 358k
Francisella tularensis, 357-361, 358k
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 359, 359§, 360§
    tedavisi, 360-361
  epidemiyolojisi, 357-359
  immün cevap, 357
  laboratuvar tanısı, 360
  patojenite mekanizmaları, 357, 358§
  fizyolojisi, 357, 358§
  yapısı, 357, 358§
  alt türleri, 357, 358k
Fronkül, 218
Fronküler miyaz, 906
Fumagillin, mikrosporidioz için 833
Fumonisin, 787t, 788
Fungal enfeksiyonlar
  endemik, 62-63, 62t
  epidemiyolojisi, 57, 58t
  klinik tanımlama, 689, 690k
  kutanöz, 62, 62t, 718-724
  laboratuvar tanısı, 689-699, 690k
    kültürü, 695
    tanımlayıcı özellikleri, 695, 696t-698t, 698
    immunolojik belirteçler, 698t, 699
    mikroscopisi, 690, 693§-695§, 693t, 694, 696t-697t
    örnek alınması, 689-690, 691t-692t
  nosokomiyal, epidemiyolojisi, 751, 753t
  opportunistik, 62t, 63, 751-774
  patogenezi, 679-688
    oportunistik patojenler, 679, 681t, 686-688
    primer patojenler, 679, 680t-681t, 682-686
  predispozan şartlar, 751, 752t
  subkutanöz, 62, 62t, 725-733
  superfisiyal, 60, 62, 62t, 715-718, 716§, 717§
  sistemik, 735-749
  tedavisi.
Fungemi
  Candida, 758
  Malassezia, 763
  Parakoklardioides brasiliensis, 747
  tanımı, 189
  Trichosporon, 764
Fungus, 57-63.
  dimorfik, 58, 735-749
    enfeksiyon etkenleri, 735, 737t
    özellikleri, 735, 738§
  endojen, 791
  eksojen, 791
  fizyolojisi, 68
  ilaç direnci, 710-713, 711t
  immün cevap, 124t, 136
  metabolizma of, 58
  oportunistik patojen olarak, 679, 681t, 686-688
  önemi, 57, 58t, 66t, 67t
  primer patojen olarak, 679, 680t-681t, 682-686
  replikasyonu, 57-60, 59§, 60§, 61t
  sınıflama, 57
  taksanomisi, 57-60, 59§, 60§, 61t
  tanımı, 4
  toksinleri, 785-790, 786§, 787t
  yapısı, 57, 59§
Furazolidon, giardiyaz için826
Fusarenon-X, 789-790
Fusarium, 729, 769, 769§, 787t, 789-790
Fusobacterium necrophorum, 400k
Fusobacterium nucleatum, 400k
Fusobacterium, 400k
  fizyolojisi, 399, 401§
  oluşturduğu hastalıklar, 401-402
  önemli türleri, 400k, 400t
G protein
  paramyxovirus, 571, 572t
  rhabdovirus, 593
Gag protein
  HIV, 632
  retrovirus, 629
Gajdusek, Carlton, 661
GALT (gut-associated lymphoid tissue), 89
Gambia uyku hastalığı, 849-850, 849§
Gametogoni, sporozoa, 828
Gametosit, *Plasmodium*, 835
Gamma benzene hexachloride, 907
Gammaherpesvirinae, 518t, 538
Ganciclovir, 484, 537
Ganglia, varicella-zoster virus, 527, 528, 528§
Gangren
  Clostridium perfringens, 379
  streptokokkal, 230, 230§
Gastrit, *Helicobacter pylori*, 330-331
Gastrodiscoides hominis, 871
Gastroenterit
  adenovirus, 514
  anaerobik bakteriler, 402-403
  Bacillus cereus, 251-252, 251k, 251t
  Campylobacter, 327-328
  Clostridium perfringens, 380
  Escherichia coli, 305-307, 305t
  Helicobacter, 331
  norovirus, 567-569, 568k, 569§
  rotavirus, 605-606, 606k, 606t
  Salmonella, 309
  viral, 669-670, 669k
Gastrointestinal bölge
  enfeksiyonları..
    Bacillus anthracis, 249
    bakteriyel, 461t
    Francisella tularensis, 359
    protozoan, 821-834
    viral, 669-670, 669k
  etkileyen parazitler, 912t
  mikrobiyal flora, 75, 75k
  örneklerin alınması, 490t
  savunma bariyerleri, 123, 124§
Gatifloksasin, 207
Gazlı gangren, *Clostridium perfringens*, 379
Gebelikte
  B19 parvovirüs enfeksiyonları, 550
  Streptococcus agalactiae enfeksiyonları, 235, 236
  toksoplazmoz, 842, 843
Geç proteinler, herpesvirus, 518
Geç viral genler, in viral replikasyonda, 49, 49§
Gen değişim tedavisi, viral taşıyıcılar için, 55
  adeno-associated virus, 547
  adenovirus, 515
Gen(ler)
  bakteriyel, 32-38
    değişim, 33-34, 33§, 34§
    genetik mühendisliğinde, 36-38, 37t, 38§
    metabolizmada, 26-29, 28§-30§
    mutasyonu, 32
    rekombinasyonu, 33, 36, 37§
    tamiri, 32-33
    transferi, 34-36, 35§
  immünoglobülin, 103-104, 104§.
Genetik faktörler, bakteriyel sınıflama, 10
Genetik haritalama, kromozomlar, 36

Genetik kod, 27
Genetik materyal, molekuler tanı, 165-168, 166ş, 167ş
Genetik mühendisliği, bakterilerin, 36-38, 37t, 38ş
Genetik problar, 165-168, 166ş, 167ş
Geniş kapsülleri, *Echinococcus granulosus*, 887
Geniş protein, paramyxovirus, 571, 572t
Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar, 200
Genital herpes, 520, 522-526
Genitoüriner sistem.
Genom
Genomik kütüphane, 37
Gentamisin, 204-205, 205t
  Bacillus cereus enfeksiyonları için, 252
  Listeria monocytogenes, 258
  tularemi, 360
German measles, 617-619, 617ş-619ş
Gerstmann-Sträussler-Scheinker sendromu, 661-664
Geyik sineği ateşi (tularemi), 357-361, 358k, 358ş-360ş
Geyik sineği, 905
Gıda kaynaklı enfeksiyonlar
  Bacillus cereus, 251-252, 251k, 251t
  bakteriyel, 462t
  botulizm, 384-386
  Brucella, 362
  Campylobacter, 327
  Clostridium perfringens, 377-381, 380k
  Escherichia coli, 305-307, 305t
  Listeria monocytogenes, 256-257
  Salmonella, 308-309
  Staphylococcus, 214, 216-217
  toksoplazmoz, 842
  trişinoz, 862-863, 862ş
  Vibrio, 320-321
Giardia lamblia, 824-826, 825ş
Giemsa boyası, 693t, 694ş
Gingivostomatit, herpes simplex virus, 523ş
Giriş kapısı
  bakterilerin, 180-181, 180t
  parazitlerin, 797, 798t
  virüslerin, 467
Glanduler ateş (tularemi), 357-361, 358k, 358ş-360ş
Glikoliz, Embden-Meyerhof-Parnas yolağında, 24-25, 24ş, 25ş
Glikopeptidler, 203
Glikoproteinler
  alphavirus, 609
  parazitler, 798
  retrovirus, 629
  viriyon zarfında, 45, 45ş
Glisiklinler, 205t, 206
Glomerulonefrit, *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonları, 232
Glossinia, 905-906, 906ş
Glukoz, metabolizması, 24-26, 24ş-26ş
Glutaraldehit, sterilizasyon için, 79, 80k, 82
Gnat, 904-905
Gom, sifiliz, 408
Gomori methenamin gümüş boyası, 693t, 694, 694ş, 695ş
Gonokoksemi, 295-296
Gonore
  klinik özellikleri, 295, 295k
  epidemiyolojisi, 294-295
Gordonia, 270k, 274
Göz
  enfeksiyonları
    Acanthamoeba, 845
    Bacillus cereus, 252
    bakteriyel, 459t
    Candida, 757t, 758
    Chlamydia trachomatis, 444-445
    fungal, 792t
    gonokokkal, 296, 296ş, 299
    larva migrans, 856-857
    Onchocerca volvulus, 866-868, 867ş
    Pseudomonas aeruginosa, 337
    viral, 670, 671k
  mikrobiyal flora of, 74
  parazitlerin etkileri, 912t
  örneklerin toplanması, 190t, 193, 691t, 805t
Graft versus host cevabı, 139
Grain, ömikotik miçetoma, 729-730, 730ş
Gram boyası, 10, 158, 159t, 297, 297ş, 690, 693ş, 693t, 694ş
Gram-negatif bakteriler.
  aerobik
    koklar, 454t
    basiller, 454t-457t
  boyanması, 10, 13ş
  hücre duvarı, 12ş, 13-15, 13ş
  lipopolisakkarid, 19ş
  saptanması, 195t-196t
  sepsis nedeni, 183-184
Gram-pozitif bakteriler
  aerobik
    basiller, 453t
    koklar, 452t-453t
  boyanması, 10, 13ş
  hücre duvarı, 12-13, 14ş, 15ş
  saptanması, 195t-196t
Granulicatella, 246
Granulosit-monosit koloni oluşturan ünite, 90ş
Granül, 126
  nötrofil, 92
  ömikotik miçetoma, 729-730, 730ş
Granüloma inguinale, 313, 313ş
Granüloma(s), 111, 462t
  adiospiromikoz, 776
  hipersensitivite cevabında, 141, 141ş, 141t, 142ş
  lakazioz, 779
  larva migrans, 856-857
  parazitik enfeksiyonlar, 138
  pinworm enfeksiyonları, 853-854
  tüberkülozda, 280
Granülomatöz infantiseptika, 257
Granülositik erlişyoz, 436
Granzym, 111-112, 122
Griseofulvin, 708
Groin, tinea enfeksiyonları, 718, 719t, 720
Growth faktör, 303
Guanidin, 480
Guillain-Barré sendromu, *Campylobacter* enfeksiyonları, 326-328
Gut-ilişkili lenfoid doku (GALT), 89
Güney Amerikan blastomikozu (parakoksidiodomikoz), 736ş, 737ş, 737t, 740t, 746-748, 747ş
Güney kene-ilişkili raş hastalığı (STARI), 414

H protein, Enterobacteriaceae, 302, 302ş
HAART (highly active antiretroviral therapy), 484-485, 638k, 640
Haemophilus aegyptius, 343, 344k
  oluşturduğu hastalıklar, 344t, 347
  laboratuvar tanısı, 348
Haemophilus ducreyi, 343, 344k
  oluşturduğu hastalıklar, 344t, 347, 349
  epidemiyolojisi, 346
  laboratuvar tanısı, 347-348
Haemophilus haemolyticus, 344t
Haemophilus influenzae, 344k
  oluşturduğu hastalıklar, 344t, 346-349, 346ş
  epidemiyolojisi, 345-346
  laboratuvar tanısı, 348
  patojenite mekanizmaları, 343-345
  yapısı, 343, 345ş
  aşıları, 346, 349
Haemophilus parahaemolyticus, 344t
Haemophilus parainfluenzae, 343
  oluşturduğu hastalıklar, 344t
  epidemiyolojisi, 345-346
  patojenite mekanizmaları, 343
Haemophilus, 343-349, 345k
  epidemiyolojisi, 345-346
  fizyolojisi, 343
  immün cevap, 345
  laboratuvar tanısı, 347-348, 348ş
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 344t, 346-347, 346ş
    tedavisi, 348-349
  önemli türleri, 344k
  patojenite mekanizmaları, 343-345
  yapısı, 343, 345ş
Hafif zincir, immünoglobülin, 101
Halka formları, *Plasmodium falciparum*'un, 838, 838ş
Halofantrin, 798-799, 839
Halojen bileşikler, dezenfeksiyon için, 80-81, 81k, 82-83
Halzoun sendromu, 894
Hanging groin, onkoserkiyaz, 867
Hansen hastalığı, 282, 282k, 283ş, 283t, 289
Hantavirus pulmoner sendromu, 622-623
Hantavirus, 621, 622t
  epidemiyolojisi, 622-623
  oluşturduğu hastalıklar, 623-624
Haploidi, 26
Haplomikoz (adiaspiromikoz), 775-777, 776ş, 777t
Hapten, 99
Harvest mite, 901
Hastalık, vs. kolonizasyon, 73
Haşlanmış deri sendromu, stafilokokkal, 213, 215-216, 216ş
Hava yolları, mikrobiyal flora, 74-75, 74k
Haverhill ateşi, 374-375, 374ş
Hayvan inokülasyonu, parazitik identifikasyon için, 811
Hedef doku, virüslerin, 468

Heksaklorofen, dezenfeksiyon için, 83
Hekzon, viral, 44
Helicobacter cinaedi, 326k, 329-331, 329t
Helicobacter fennelliae, 326k, 329-331, 329t
Helicobacter pylori, 326k, 328-331, 329t
Helicobacter, 326k, 328-332, 329k
  epidemiyolojisi, 330
  fizyolojisi, 329-330, 329ş
  immün cevap, 330
  laboratuvar tanısı, 331
  oluşturduğu hastalıklar, 329k, 330-332
  patojenite mekanizmaları, 330
  toksinleri, 330
  yapısı, 329-330, 329ş
Helikal viriyon yapısı, 43-44, 44ş
Helikaz, DNA replikasyonunda, 30
Helmintler. Sestod; Nematod; Trematod bölümlerine bakın
  antihelmintik ajanlar, 815t-816t, 818-820, 820ş
  bulaşması, 70t-71t
  dağılımı, 70t-71t
  fizyolojisi, 68-69, 71-72
  replikasyonu, 71-72
  önemi, 67t
Hemadsorpsiyon
  influenza virus, 589
  viral tanıda, 493, 493ş
Hemaglutinasyon inhibisyon yöntemi, 173-174
  viral tanıda, 493, 495, 495ş
Hemaglutinasyon, influenza virus, 583, 589
Hemaglutinin
  filamentöz, *Bordetella*, 351
  glikoprotein, 45, 45ş
Hemaglutinin-nöraminidaz, paramyxovirus, 571, 572t
Hematojen pnömoni, 219
Hematoksilen ve eosin boyası, 693t, 694
Hemiaskomiçetler, 60, 61t
Hemin, *Haemophilus*, 343
Hemolitik özellikler, streptokoklar, 225
Hemolitik uremik sendromu, 307
Hemolizin, 182
  Bordetella, 351-352
  Vibrio, 319
Hemorajik ateşi, 670
  arenavirus, 624-626
  Bunyaviridae, 623
  dengue, 616
  Ebola virus, 597-599, 597ş
  Marburg virus, 597-599
Hemorajik hastalıklar
  alphavirus, 613, 616
  flavivirus, 613, 616
Hemorajik kolit, *Escherichia coli*, 306-307
Hemorajik konjonktivit, enterovirus 70, 560
Hendra virus, 581
Henle, Friedrich, 3
Hepadnavirus, 648, 648k
Heparin-binding epidermal growth factor, 262
Hepatit A virus, 645-648, 646t, 658k
  epidemiyolojisi, 647, 647k
  laboratuvar tanısı, 648
  oluşturduğu hastalıklar, 647-648, 648ş
  patojenite mekanizmaları, 646-647, 647ş
Hepatit A virus *(devamı)*
  aşısı, 149, 648
  replikasyonu, 645-646
  yapısı, 645, 646k, 646ş
Hepatit B e antijen, 654, 654t
Hepatit B kor antijen, 649, 654, 654t
Hepatit B virus, 645, 646t, 648-655, 658k
  aşısı, 38, 652k, 654-655
  bulaşması, 652
  epidemiyolojisi, 652, 652ş
  hepatit D virus etkileşimi, 657-658, 657ş
  immün cevap, 651-652, 651ş
  laboratuvar tanısı, 653ş, 654, 654t
  oluşan hastalık
    akut, 652-653, 653ş
    kronik, 653
    klinik özellikleri, 652-654, 653ş
    fulminan, 653
    hepatoselüler karsinom, 653-654
    risk faktörleri, 652
    tedavisi, 652k, 654-655
  ortak özellikleri, 648k
  patojenite mekanizmaları, 651-652, 651ş
  replikasyonu, 649-650, 650ş, 651ş
  yapısı, 648-649, 649ş
Hepatit B yüzey antijen, 649, 649ş, 654, 654t, 657
Hepatit C virus, 645, 646t, 655-657, 658k
  epidemiyolojisi, 655, 656k
  hikayesi, 655
  laboratuvar tanısı, 656-657
  oluşturduğu hastalık, 655-657, 656ş
  patojenite mekanizmaları, 655
  replikasyonu, 655
  sonuçları, 656ş
  yapısı, 655
Hepatit D virus, 645, 646t, 657-658, 657ş, 658k
Hepatit E virus, 645, 646t, 658
Hepatit G virus, 657
Hepatit
  aflatoksikoz, 786-787
  Coxiella burnetii, 439
  non-A, non-B, 645
Hepatoselüler karsinoma, 653-654, 786-787
Herd immünite, 147, 322
Hermafroditizm, trematodlarda, 871
Herpangina, 559, 559ş
Herpes gladiatorum, 523
Herpes simplex virus, 518-526, 538k
  epidemiyolojisi, 521-522
  genomu, 519-520
  immün cevap, 521
  laboratuvar tanısı, 491ş, 492ş
  oluşturduğu hastalıklar, 522-526, 523ş, 524ş, 525k
  patojenite mekanizmaları, 520-521, 520k, 521ş
  rekurren enfeksiyonları ile, 521-522, 521k
  replikasyonu, 519-520
  yapısı, 519
  tipleri, 518-520, 522-524
Herpes zoster, 527, 528, 528ş
Herpesvirus simiae, 538
Herpesvirus
  genomu, 517, 519ş
  grup üyeleri, 517
  ortak özellikleri, 518k
  replikasyonu, 517-518
  yapısı, 517, 519ş
Herpetik uçuk, 523, 524ş
Heterofil antikor, Epstein-Barr virus enfeksiyonları, 529-534, 530t, 532ş, 533t
Heterofil-negatif mononukleoz sendromu, 536
Heterojen ilaç direnci, 222
Heterolog interferans
  rubella virus, 617
  viral tanı, 493
Heterophyes heterophyes, 871
Heterotroflar (organotrof), 23
Hibrid virüs aşıları, 152
Hibridizasyon metodları, 166-168, 166ş, 167ş
Hibridoma, 169
Hidatik kist
  Echinococcus granulosus, 886-887, 886ş
  Echinococcus multilocularis, 888-889, 888ş
Hidrofobi, 593, 596
Hidrojen peroksit buharı, sterilizasyon için, 79, 80k, 82
Hidrojen peroksit testi, stafilokoklar, 209
Hidrops fetalis, B19 parvovirus enfeksiyonları, 550
Hifa, 57, 59ş
  Aspergillus, 764, 765ş
  Candida, 752, 754, 754ş
  Nocardia, 269, 272ş, 273
  Pythium insidiosum, 781, 781ş
  Zigomiçet, 767, 767ş
Highly active antiretroviral therapy (HAART), 484-485, 638k, 640
Hinge bölgesi, immünoglobülin, 101
Hiperenfeksiyon, *Strongyloides stercoralis*, 860, 861
Hiperkeratoz, siğillerde, 504, 504ş
Hipersensitivite cevap, 139-141, 139t, 140ş-142ş, 141t
Hipnozoit, *Plasmodium*, 835
Hipoklorik asit, dezenfeksiyon için, 83
Hipotansiyon, endotoksin-kaynaklı, 184
Hippürat testi, *Streptococcus agalactiae*, 235
Histiosit, 92
Histoplasma capsulatum var. *duboisii*, 737t, 743, 744ş, 745, 746
Histoplasma capsulatum, 736ş, 737t, 743
  morfolojisi, 746
  yaşam döngüsü, 744ş
Histoplazmoz, 737t, 743-747
  dissemine, 743, 745
  epidemiyolojisi, 744, 744ş
  klinik sendromları, 744-745, 744ş
  laboratuvar tanısı, 740t, 745-746, 745t
  tedavisi, 746
HIV. Human immunodeficiency virus bölümüne bakın.
Hodgkin lymphoma, Epstein-Barr virus enfeksiyonları, 533
Homolog (legitimate) rekombinasyon, 36
Hornet, 909
Hortaea werneckii, 716-717, 716ş, 717ş

Housefly, 905-906
HTLV 1-ilişkili myelopati, 641-642
Human herpesvirus 6, 537-538, 538k, 538ş
Human herpesvirus 7, 537-538, 538k, 538ş
Human herpesvirus 8, 538
Human herpesvirus, 518t
Human immunodeficiency virus enfeksiyonları
  bartonelloz, 372
  coğrafi dağılımı, 635-636, 635ş
  erken vakalar, 637
  epidemiyolojisi, 635-636, 635k, 635ş, 636t
  klinik özellikleri, 636-638, 637t, 638k
  kontrolu, 640-641
  kriptokokkoz, 761
  kriptosporidioz, 830
  laboratuvar tanısı, 638-639, 639t
  maliniteler, 638
  Mycobacterium avium enfeksiyonları, 285, 285ş
  oportunistik enfeksiyonları, 637t, 638
  Penicillium marneffei, 748
  pnömositoz, 772-773, 772ş
  polyomavirus enfeksiyonları, 505, 506
  risk faktörleri, 636
  siklosporidioz, 831
  toksoplazmoz, 841-842
  tedavisi, 638t, 639-640
Human immunodeficiency virus, 632-641
  aşıları, 640-641
  bulaşması, 636, 636t
  epidemiyolojisi, 635-636, 635k, 635ş, 636t
  eşlik eden enfeksiyonlar, 630ş
  genomu, 629ş, 639
  immün cevap, 633-635, 633ş, 634ş, 634t
  kaynağı, 635, 635ş
  patojenite mekanizmaları, 632-635, 633k, 633ş, 634t
  replikasyonu, 630-632, 630ş-632ş
  yapısı, 628-629, 628ş, 629ş
  tip 2, 627, 635-636
Human metapneumovirus, 581
Human Microbiome Project, 74
Human papillomavirus, 499-504
  aşısı, 149, 504
  epidemiyolojisi, 500-501, 502k
  immün cevap, 500
  laboratuvar tanısı, 503-504, 504ş, 504t
  oluşturduğu hastalıklar, 499, 500k, 501-504, 503t
  ortak özellikleri, 500k
  patojenite mekanizmaları, 499-500, 501k, 501ş, 502ş
  replikasyonu, 499, 502ş
  yapısı, 499, 500ş
Human T-cell lymphotropic virus, 641-642, 641t, 642t
  onkojenik etkisi, 471
  replikasyonu, 630-632, 632ş
Humoral immün cevap, 99-108.
  antijenler, 99-100, 100k
  antijen-spesifik, 134, 135k
  epitoplar, 99
  genetiği, 103-104, 104ş
  immünojenler, 99, 100k
  nonspesifik, 124t
Hücre adezyon molekülleri
Hücre bölünmesi, bakteriler, 20, 20ş, 31-32, 31ş
Hücre duvarı
  bakteriler, 11-12, 13t, 14t, 16-20, 17ş-19ş
  funguslar, 698t, 699
  sentezi, antibiyotiklerin inhibisyonu, 199-204, 201t, 202ş, 202t
Hücre içi bakteriler, 124t
  Anaplasma, 435-438
  Brucella, 361-363, 361k
  Chlamydiaceae, 441-442, 442k, 442ş, 442t
  Coxiella burnetii, 437t, 438-440, 438k
  Ehrlichia, 435-438
  Evaziv etkisi, 186, 186k
  Francisella tularensis, 357
  kültür besiyerleri, 163
  Legionellaceae, 365-369, 366k
  Listeria monocytogenes, 255
  Mycobacterium tuberculosis, 278-279
  saptanması, 196t-197t
Hücre içi parazitler, 845
Hücre kültürü, 163, 492
Hücre serileri, kültürü için, 492
Hücre-hücre füzyonu, paramiksovirüsler, 571
Hücre-hücre füzyonu, viral replikasyonda, 54
Hücre-hücre köprüleri, viral replikasyonda, 54
Hücresel immün cevap, 109-122, 134-135
Hyalin mayalar, 753t, 768-771, 769ş, 770ş
Hyalohiphomiçetler, 768-771, 769ş, 770ş
Hyaluronidaz, stafilokokkal, 214
Hydroxychloroquine, *Coxiella burnetii* enfeksiyonları, 439
Hymenolepis diminuta, 890, 890ş
Hymenolepis nana, 889-890, 889ş
Hymenoptera, 909

Idiotipler, immünoglobülin, 101
Idoxuridin, 485
İdrar örneği, toplama, 808-809
İdrar yolu enfeksiyonları
  bakteriyel, 460t
  Candida, 757t, 758
  Escherichia coli, 307
  poliomavirüs, 506
  Proteus mirabilis, 313-314
  Pseudomonas aeruginosa, 337
  stafilokokkal, 220-221
  Streptococcus agalactiae, 235
Ikozadeltahedron, 43-44, 44ş
  adenovirus, 509, 510k, 510ş
  flavivirus, 611-612, 612ş
  hepatitis A virus, 645, 646ş
  herpesvirus, 517, 519ş
  human papillomavirus, 499, 500ş
  picornavirus, 553, 554ş, 555ş
İlaç direnci
  Actinomyces, 395
  asiklovir, 483
  anaerobik bacteriler, 403
  Enterobacteriaceae, 303, 314-315
  enterokoklar, 243, 246
  Enterococcus faecalis, 36, 37ş
  fungus, 710-713, 711t
  Giardia lamblia, 825
İlaç direnci *(devamı)*
  herpes simplex virus, 525
  heterojenite, 222
  klorokin, 837
  Leishmania, 848
  Listeria monocytogenes, 258
  Moraxella, 340
  mikobakteri, 289
  Mycobacterium tuberculosis, 288-289
  Neisseria gonorrhoeae, 298-299
  parazitler, 814
  Plasmodium falciparum, 839
  Plasmodium vivax, 837
  Pseudomonas aeruginosa, 335, 338
  stafilokoklar, 222, 222ş
  Staphylococcus aureus, 209, 210, 210t, 214-215, 219, 222, 222ş
  Stenotrophomonas maltophilia, 339
Imidazol, 702t
Imiquimod, 482, 486, 504
İmmortalizasyon, hücrelerin, virüslerin, 471, 471ş
İmmortalize hücre serileri, kültür için, 492
Immunoassay
  antikor ve eriyen antijenler için, 171-174, 173ş, 174k, 174ş
  hücre ile ilişkili antijenler için, 170-171, 172ş, 173ş
Immunohistolojik teknikleri, 170-171, 172ş, 173ş
Immunolojik belirteçler, funguslar, 698t, 699
Immunosorbent agglutination assay, *Toxoplasma gondii*, 842
İmmün cevap
  aktivatörler, 87, 88t-89t, 89k
  adaptasyon, 123
  antijen-nonspesifik, 123
  antijen-spesifik, 123, 134-135, 135k
  antitümör, 139
  hücreleri, 87-97
  hücresel, 109-122
  enfeksiyöz ajanlara, 123-145
    antijen-spesifik, 87, 134-135, 135k
    autoimmün, 142
    bakteriler, 123, 125-131
    engeller, 123, 124ş, 124t
    fungus, 136
    immün yetmezlikte, 142-144, 142t, 143ş, 144ş, 144t
    önemi, 123, 124t
    parazitler, 124t, 136, 138-139, 138ş, 138t, 799t, 800, 800t
    patolojik, 139-141, 139t, 140ş-142ş, 141t
    virüs, 124t, 131-136, 472
  patojenik, 184-185, 185ş
  sıvısal, 99-108
  sistemik, 179
  transplantlar, 139
İmmün floresan teknikler, 170-171, 172ş, 173ş
İmmün floresan yöntemler, *Borrelia*, 415
İmmün kompleksler
  hipersensitivite cevabı, 139t, 140-141, 140ş
  in viral enfeksiyonları, 473
Immün sinapslar, 134

Immün yetmezlik, 142-144, 142t, 143ş, 144t
adenovirüs enfeksiyonları, 514
cytomegalovirus enfeksiyonları, 535t, 536
Epstein-Barr virus enfeksiyonları, 532
kızamık, 576
strongiloidiyaz, 860-861
toksoplazmoz, 842
varicella, 528
viral enfeksiyonları, 674
Immünite, 147
Immünizasyon
aşıları. Aşılar bölümüne bakın
aktif, 148, 148ş
adjuvanlar, 99, 148, 153
doğal, 147
pasif, 147-148, 148t
programlar, 153, 153k, 154ş
tipleri, 147-153, 148ş
İmmünodiagnostik metodlar, parazitik hastalıklar, 810
Immünodifüzyon teknikleri, 169-170, 171ş
İmmünoglobülin A proteaz, *Haemophilus*, 345
İmmünoglobülin A, 100-103, 100ş, 101t
bakteriyel cevap, 129
genetiği, 103
yetmezlikleri, 144
İmmünoglobülin A1 proteaz, *Neisseria*, 294
İmmünoglobülin D, 100-102, 101t
cevap, 104-105
genetiği, 103
İmmünoglobülin E, 100-101, 100ş, 101t, 103
bakteriyel cevap, 129-130
genetiği, 103
parazitik enfeksiyonları, 136
İmmünoglobülin G, 100-102, 100ş, 101t
bakteriyel cevap, 129-130
genetiği, 103
reseptör, 111
İmmünoglobülin M, 100-102, 101t
bakteriyel cevap, 129-130
genetiği, 103
İmmünoglobülin(ler)
aşı hazırlama, 147-148, 148t
kompleman aktivasyonunda, 107
genler, 103-104, 104ş
teröpötik
hepatit A, 648
Hepatit B virus, 654
kızamık, 577
kuduz, 597
varicella-zoster virus, 528
tipleri, 100-103, 100ş, 101t, 102ş
yapısı, 100-103, 100ş, 101t, 102ş
Immünojenler, 99, 100k
Immünomodulatörler, viral enfeksiyonların, 486
Immünopatoloji, parazitik hastalıklar, 799t, 800, 800t
Immünosupresif tedavi, 143
Impetigo
bullöz, 216, 216ş
stafilokokkal, 218, 218ş
Streptococcus pyogenes, 229-230
In situ hibridizasyon, 166, 166ş, 494
Inaktive aşılar, 148-149, 149t, 560, 561t
İnce bağırsak, mikrobiyal florası, 75, 75k
Indinavir, 482, 486
İndirekt immün floresan tekniği, 170, 172ş
İndükleyiciler, gen ekspresyonunda, 29
İnfant botulizmi, 384, 385
Influenza virus, 583-591
antijenik değişiklikler, 586-588, 587ş, 588k, 588t
aşıları, 149, 152, 590
avian (H5N1), 587
epidemiyolojisi, 586-588, 587ş, 588k, 588t
genomu, 583
hemaglutinin glikoproteinleri, 45ş
tarihsel bakış, 583
immün cevap, 586
laboratuvar tanısı, 589-590, 590t
oluşturduğu hastalıklar, 583
klinik özellikleri, 588-589, 589t, 590k
tedavisi, 486, 590
ortak özellikleri, 584k
patojenite mekanizmaları, 585-586, 585k
proteinleri, 583-585, 585t
replikasyonu, 584-585, 585ş, 585t
suşları, 586-588, 587ş, 588t
tipleri, 583
yapısı, 583-584, 584k, 584ş, 585t
İnhalasyon, antraks, 249-250
İnhalasyon, botulizm, 384
İnhalasyon, virüsler, 467
İnhibitory mold agar, 163
İnhibitör reseptör, natural killer hücreler, 112
İnisiasyon kompleksi, gen translasyonu, 27
İnklüzyon cisimcikleri
adenovirus, 512
Chlamydiaceae, 441-442
cytomegalovirus, 536, 536ş
herpesvirus, 520
measles virus, 573
virüs, 470, 490-491, 491ş
İnklüzyon konjonktiviti (yetişkin), *Chlamydia trachomatis*, 444
İnkomplet immünojenler (haptenler), 99
İnkübasyon dönemi, viral enfeksiyonlar, 473, 473t
İnokulum boyutu
bakteriler, 179
parazitler, 797, 798t
İnsan lölosit antijenleri, 87, 115, 116ş
İnsan monositik erlişhiozu, 435
Insecta, 50t, 51, 903-909.
at sineği, 905
böcekler, 908-909, 908ş
geyik sineği, 905
hastalıkların taşınması, 371
kan emen dipteralar, 903-905, 905ş
muskoid sinekler, 905-906, 906ş
sokan sinekler, 909
İnsersiyon dizileri, transpozonlar 34
İntegraz
inhibitörleri, 638k, 639
retrovirüsler, 628, 631
İnterferon(lar), 87, 88t, 89k
antiviral etkinliği, 482
hepatitis B, 654
human papillomavirus enfeksiyonları, 504
İnterferon(lar) *(devamı)*
patojenik etkisi
influenza, 586
tüberküloz, 279
rekombinantlar, 133-134
üretimi, 120
viral enfeksiyonları, 486
viral cevap, 132-134, 132t, 133k, 133ş, 134ş
İnterlökin(ler), 87, 88t, 89k, 95
Helicobacter pylori enfeksiyonları, 330
immünoglobulin cevabı, 105, 105ş
tüberküloz, 279
Intermitan septisemi, 189
İnterselüler adezyon molekülleri, 114
Intimin, *Escherichia coli*, 306
Intraglomeruler mezenjial hücreler, 92
İnvaziv pulmoner aspergilloz, 766
İnvazyon, bakteriler, 181-182
Iodamoeba bütschlii, 821, 824
İodin bileşikleri, dezenfeksiyon için, 80-83, 81k
İodin, boyama için, 10
5-Iododeoxyuridine, 482
İodoforlar, antisepsi için, 80-83, 81k
Iodoquinol
amebiyaz için, 823-824
Dientamoeba fragilis, 826
Iota toksini, *Clostridium perfringens*, 378
Isatin-β-thiosemicarbazone, 480
Isı, sterilizasyon için, 79, 81
Işık mikroskopisi, 157
Isırıklar
akrep, 899, 899ş
at sineği, 905
geyik sineği, 905
gnat, 904
kan emen böcekler, 908-909, 908ş
kan emen diptera'lar, 903-905, 905ş
mite, 899-901, 900ş
örümcek, 897-899, 897ş
sentiped, 893
sokan sinekler, 909
Isıya dayanıklı toksin
Bacillus cereus, 251
Escherichia coli, 305
Isıya dayanıksız toksin
Bacillus cereus, 251
Escherichia coli, 305
Islak preparat
mikroskopi için, 158, 159t
parazitler için, 807
Isoniazid, 204, 289
Isoprenoid (undecaprenol, bactoprenol), 16, 17, 17ş
Isopropanol, for antisepsis, 83
Isospora belli, 828-829, 828ş, 829ş
İsotipler, immünoglobülinler, 101
İspanyol gribi, 583
Işık mikroskopisi, 157
İtrakonazol, 705-707, 706t
blastomikoz, 738
direnç, 711-712
histoplazmoz, 746
koksidioidomikoz, 743
kriptokokkoz, 762
kromoblastomikoz, 729

İtrakonazol *(devamı)*
parakoksidioidomikoz, 748
Penicillium marneffei, 748
Pythium insidiosum, 782
sporotrikoz, 727
zigomikoz, 732
İvermektin, 819
loaiaz, 865
Mansonella enfeksiyonları, 866
onkoserkiaz, 868
strongiloidiyaz, 862
Ixodes, 902
hastalık geçişi, 394-396, 398, 840
İzin veren hücreler, viral enfeksiyonlarda, 469
İzin vermeyen hücreler, viral enfeksiyonlarda, 469
J dizisi, immünoglobülin M, 102
J gen segmenti, immünoglobulinler, 103, 104ş
JC virus
epidemiyolojisi, 502k, 506
laboratuvar tanısı, 506
oluşturduğu hastalıklar, 506-507, 507ş
ortak özellikleri, 500k
patojenite mekanizmaları, 501k, 505-506, 505ş
replikasyonu, 504-505, 505k, 505ş
yapısı, 504-505, 505k, 505ş
Jenner, Edward, 151-152, 545
Junin virus, 624, 625

K antijeni, Enterobacteriaceae, 302, 302ş
K1 antijeni, *Escherichia coli*, 307
Kafa derisi, tinea enfeksiyonları, 718, 719t, 720-721, 723ş
Kala-azar (viseral layşmaniyaz), 846-848, 846t
Kaliforniya ensefalit virüs grubu, 621, 622, 622t
Kalp kapakları, prostetik, stafilokokkal enfeksiyonları, 220
Kalp
Lyme hastalığı, 414
etkileyen parazitler, 912t
Kalsinörin, 114
Kalsiyum agonistleri, parazitik hastalıklar, 819
Kan kaynaklı patojenler, 640, 655
Kan kültürü, örneklerin toplanması 189, 190t, 191
Kan preparatı, 809
Kan
değişim, sıtma için, 839
etkileyen parazitler, 911t
enfeksiyöz etkenlerin saptanması, 640
örneklerin toplanması, 189, 190t, 490t, 691t, 805t, 809
viral hastalıklar, 672, 672k
Kanagawa hemolizini, 319
Kancalı kurtlar, 858-860, 858ş, 859ş
Kandidemi, 753k, 755-756, 755k, 755ş, 755t, 756ş, 756t, 757t, 758
Kandidiyaz
epidemiyolojisi, 754-756, 755ş, 755t, 756ş, 756t
eritematöz tip, 757
fungemi, 753k, 755-756, 755k, 755ş, 755t, 756ş, 756t
Kandidiyaz *(devamı)*
laboratuvar tanısı, 758, 759ş
psödomembranöz tip, 757
tedavisi, 710t, 759
Kanlı agar, 162
Kanser
aflatoksikoz, 786-787
gastrik, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlar, 331
HIV enfeksiyonlarında, 638
indükleyen virüsler, 471, 471ş
karaciğer, 653-654
servikal 500, 502ş, 503, 503ş
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, 538, 638
Kapsid.
adenovirus, 511, 511t
picornavirus, 553
virion, 40, 42-45, 43k, 44ş
Kapsomer, 43-44, 44ş
Kapsül, 15-16.
Bacillus anthracis, 247, 250
bakteriler, 179, 185-186, 186k
Enterobacteriaceae, 303
Pseudomonas aeruginosa, 335
stafilokoklar, 209-210, 212
Kara dul örümceği, 897-898, 897ş
Kara piedra, 717-718
Karaciğer purpurası, 372
Karaciğer
aflatoksin toksisitesi, 786-787
amebiyaz, 823
askariyaz, 856
disfonksiyonu, leptospiroz, 417, 418
etkileyen parazitler, 912t
örneklerin alınması, 806t, 808
viral enfeksiyonları, 670-671.
Karanlık alan mikroskopisi, 157-158
Karantina, 147, 477
karasinek, 866-868, 904-905, 905ş
Karasu ateşi, 839
Karatenoidler, mikobakteriler, 277
Karbapenemler
anaerobik enfeksiyonlar için, 391, 403
etki mekanizması, 203
spektrumu, 203, 203t
Karboksipeptidaz, peptidoglikan sentezinde, 17, 18ş
Karbonküller, 218, 219ş
Kardeş hücreler (Daughter cell), bakteriyel, 31-32, 31ş
Kardiak beriberi, 787t, 790
Kardiovaskülar enfeksiyonlar.
bakteriyel, 460t
Candida, 758
fungal, 792t
Karıncalar, sokmalar 909
karışık lenfosit reaksiyonu, transplant rejeksiyonunda, 139
Karsinoma, hepatoselüler, 653-654
Kaslar
etkileyen parazitler, 913t
örneklerin alınması, 806t
Trichinella, 862-863, 862ş
Kaspofungin, 705ş, 707, 712
Katabolizma, 23, 24ş
Katalaz testi
stafilokoklar, 209
Streptococcus agalactiae, 235
Katalaz, *Nocardia*, 270
Katayama sendromu, 877, 879
Kateter ilişkili enfeksiyonlar
üriner, 337
vaskülar
Candida, 758
stafilokokkal, 220
Kaviter tüberküloz, 281
Kayaklı dağlar benekli ateşi, 428-431
Kedi tırmığı hastalığı, 372
Keloidler, lakazioz, 779, 779ş
Kemik iliği
etkileyen parazitler, 911t
örneklerin alınması, 691t, 805t
Kemikler
enfeksiyonları, 461t
Candida, 757t, 758
fungal, 793t
Histoplasma duboisii, 745
örneklerin alınması, 691t
Kemirgenler, tenyaları, 890, 890ş
Kemoatraktanlar , 139-140
Kemokinler, 87, 89t, 125-126, 127ş, 630, 631ş
Kemotaksis, 16, 125-126, 127ş, 318
Kemotaktik faktörler, 107, 125
Kene ateşi
Colorado, 607-608, 607ş
Francisella tularensis, 357-361, 358k, 358ş-360ş
Kene ısırığı ateşi, 902
Kene paralizisi, 903
Kene(ler), 901-903
çıkarılması, 903
epidemiyolojisi, 902
fizyolojisi, 901-902, 902ş
ısırıklar, 902-903
ile taşınan hastalık i 902-903
anaplazmoz, 435-436
Babesia, 840-841, 840ş
Colorado kene ateşi, 607-608, 607ş
Coxiella burnetii, 438-440
erlişiyoz, 435-436
Lyme hastalığı, 412-414, 416
Rickettsia, 428ş, 429-431
sert, 902, 902ş
yumuşak, 902, 902ş
Keratin-benzeri protein kaplama, sporlar, 20, 21ş
Keratit
Acanthamoeba, 845
herpes simplex virus, 523
Ketokonazol, 704, 705ş, 706t, 781
Ketolidler, 205t, 206
Kılkurdu *(Enterobius vermicularis)*, 853-855, 854ş
Kırık kemik ateşi, 616
Kırmızı küf hastalığı, 787t, 790
Kimyasal sterilizanlar, 79, 80k
Kimyasallar, mutasyon nedenleri, 32

Kingella kingae, 295k, 300
Kingella, 292k
Kinidin, 798-799, 839
Kinin, 816-817
  babeziyoz için, 841
  malarya için, 837, 839
Kinolinler, parazitik hastalıklar için, 816-817
Kinolonlar, 207, 207t
Kinopristin-dalfopristin, 207
Kinyoun metodu, 159t, 160, 287, 287ş
Kist(ler)
  Echinococcus granulosus, 886-887, 886ş
  Echinococcus multilocularis, 888-889, 888ş
  Entamoeba histolytica, 821-823, 822ş, 823ş
  Giardia lamblia, 825ş
  hidatik, 887-888
  parazitik, 69, 71
  Pneumocystis jirovecii, 772-773, 772ş
Klaritromisin, 206, 289
Klasik yol, kompleman aktivasyonu, 106-107, 106ş, 125, 140
Klebsiella, 313, 313ş
Klindamisin, 207
  Babesiyoz için, 841
  Bacillus cereus enfeksiyonları için, 252
  parazitik hastalıklar için, 817
  stafilokokkal enfeksiyonları için, 222
  toksoplazmoz için, 843
Klofazimin, 208, 289
Klonal genişleme, immünoglobülinler, 105
Klonlama vektörleri, genetik mühendisliğinde, 36, 38ş
Kloramfenikol, 206
  Bartonelloz, 373
  Rickettsia rickettsii enfeksiyonları için, 431
Klorelloz, 776t, 777-778, 777ş
Klorheksidin, antisepsi için, 81, 82k
Klorin bileşikleri, dezenfeksiyon için, 83
Klorokin
  direnç, 839
  sıtma için, 837, 839
Klorokuinon, 816-817
Kloroplastlar, *Chlorella*, 777-778, 777ş
Koagülaz, stafilokokkal, 209, 214, 221
Koagülaz, stafilokoklar, 211
Koagülaz-reakting faktör, 214
Koch, Robert, 3
Koch-Weeks basili, *Haemophilus aegyptius*'a bakın.
Kodonlar, 27
Kodua zehirlenmesi, 787t, 790
KOH testi. Potassium hidroksit testine bakın.
Koilokist, human papillomavirus, 499, 503, 503ş
koklar, katalaz negatif, 244t
Koklardia, 68
Koklardia. Sporozoa.
Koklardioides immitis, 736ş, 737t
  morfolojisi, 739-741, 741ş, 742ş
  sferülleri, 777, 777t
Koklardioides posadasii, 737t
Koksidiomikoz, 737t, 738-741
  epidemiyolojisi, 741-742
  klinik sendromları, 741, 742, 742t
  laboratuvar tanısı, 740t, 742-743
  tedavisi, 743
Kolanjit, *Opisthorchis sinensis*, 874
Kolarado kene ateşi, 607-608, 607ş
kolera için sıvı tedavisi, 322
Kolera toksini, 317-318
Kolera, 320, 320k, 322
Kolistin, 204
Kolit
  Clostridium difficile, 386-387, 386k, 387ş
  cytomegalovirus, 536
  Entamoeba histolytica, 822-823
  Escherichia coli, 306-307
Kolon, mikrobiyal flora, 75-76, 75k
Koloni oluşturan ünite (CFU), 90ş
Kolonizasyon faktör adezinleri, *Escherichia coli*, 306
Kolonizasyon, 181-182. Mikrobiyal flora.
  Actinomyces, 393
  anaerobik bakteriler, 401
  Candida, 754-755
  hastalık, 73
  Helicobacter pylori, 330
  Erysipelothrix rhusiopathiae, 259
  Pseudomonas aeruginosa, 336
  Salmonella, 309
  stafilokoklar, 214
  Streptococcus agalactiae, 234, 236
  Streptococcus pneumoniae, 239
Komformasyonel epitoplar, 99
Kommensal, 57, 73-77
  Amoebae, 821
  başın, 74-75
  cildin, 76-77, 76k
  gastrointestinal sistemin, 75, 75k
  genitouriner sistemin, 76, 76k
  patojenler, 73-74
  solunum sisteminin, 74-75, 74k
Kompleman fiksasyon testi, 173, 174k, 447
Kompleman sistemi, 106-107, 106ş, 108ş, 125, 126t
  hipersensitivite reaksiyonu, 139t, 140-141, 140ş
  inhibisyonu, 186
  reseptörleri, 110
  yetmezlikleri, 143, 143ş, 294
Konak dağılımı, virüsler, 47, 54, 151
Konak koruyucu cevabı, 87-97.
  aktivatörler, 87, 88t-89t, 89k
  hücreler, 87-97
Kondenser, mikroskop, 157
Konidia, 58, 60ş. Makrokonidia; Mikrokonidia.
  dermatofitler, 718, 720t, 722ş
  Emmonsia, 775
  Histoplasma capsulatum, 743, 744ş
  Scedosporium apiospermum, 770, 770ş
Konidial baş, *Aspergillus*, 764, 765ş
Konjenital enfeksiyonlar
  cytomegalovirus, 535
  leptospiroz, 418
  rubella virus, 617-619, 617ş
  sifiliz, 408
  Toxoplasma gondii, 842
  toksoplasmoz, 843
  viral, 674
Konjugasyon, gen değişiminde, 33, 34-36, 35ş
Konjunktivit
  adenovirus, 514, 514ş
  Chlamydia trachomatis, 444
  enterovirus 70, 560
  Haemophilus aegyptius, 347
  measles virus, 575
Konservatif mutasyon, 32
Konvalesans, viral enfeksiyonlarda, 467
Kopepod, 868-869, 868ş, 896-897
Koplik lekeler, measles, 575, 575ş
Kor polisakkarit
  Enterobacteriaceae, 301-302, 302ş
  lipopolisakkarit, 18-20, 19ş
Kor, spor, 20, 21ş
Korasidium, *Diphyllobothrium latum*, 884
Kord faktor, *Nocardia*, 269, 270
Ko-represörler, gen ekspresyonu, 29
Korineform bakteriler, 261, 262k, 262t, 265-266, 265k, 266t
Korteks, spor, 20, 21ş
Kortikosteroidler
  larva migrans, 857
  trişinoz, 863
Koruyucu antijen, *Bacillus anthracis*'in, 247-248
Koruyucular, idrar örnekleri için, 193
Koryza, 575
Kostimulatör sinyaller, antijen sunumunda, 118
koyun karaciğer parazitleri, 872-873, 873ş
Kök hücreler, 89, 90ş
Köpek kenesi, bulaşma, 429
Körlük, 866-868, 867ş
Kriptokokkoz, 760-762
  klinik özellikleri, 760-762
  epidemiyolojisi, 761
  laboratuvar tanısı, 762, 762t
  tedavisi, 710t, 762
Kristal viyole, 10
Kromoblastomikoz, 727-729, 728ş
Kromoblastoz, 726t
Kromozomlar
  bakteriyel, 9, 11, 26
  DNA analizi, bakteriyel sınıflamada, 10
  genetik harita, 36
  replikasyonu, 31-32, 31ş
Kronik granülamatöz hastalık, 143, 144ş
Kronik mukokutanöz kandidiyaz, 757t, 758
Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz, 766
Krup, 577-578, 577k, 668, 669t
Ksenodiyagnoz, parazitik hastalıklar, 811
Ksiloz-lizin deoksikolat agar, 163
Kuaterner amonyum bileşikleri, dezenfeksiyon için, 83
Kuinakrin
  giardiyaz için, 826
  domuz tenyası için, 882
Kulak
  enfeksiyonları
    bakteriyel, 459t
    fungal, 791t
    Pseudomonas aeruginosa, 337
  mikrobiyal flora, 74
  örnek toplanması, 190t, 193
Kum sinekleri, 904
  ile taşınan hastalık, 353, 845-847, 847ş

Kupffer hücreleri, 91t, 92
Kurtlar. *Bakınız* Helmintler.
Kuru hava, sterilizasyon, 79
Kuru, 661-665
Kusma, *Bacillus cereus* enfeksiyonlarında, 252
Kutanöz antraks, 249, 250ş
Kutanöz larva migrans, 859-860
Kültür, 161-164
  bakteriyel identifikasyon için, 195t-197t.
  besiyeri, 161-163, 162t
  fungal identifikasyon için, 695
  hücre, 163, 492
  kan, örnek alınması, 189, 190t, 191
  parazitik identifikasyon için, 811
  prensipleri, 163-164
  stafilokoklar için, 221, 221ş
  Streptococcus pyogenes, 232
Kütüphaneler, genetik mühendisliğinde, 37
Kytococcus, 209

L formları, *Mycoplasma*, 421
L proteini
  paramyxovirus, 571-572, 572t
  rhabdovirus, 593
La Crosse virus, 621, 623, 624ş
Lacazia loboi, 776t, 778-780, 779ş
Lactobacillus, 391, 392k, 393t, 396
Lactococcus, 246
Lady Windermere sendromu, 285
Lag fazı, bakteriyel üremenin, 32, 32ş
Laktoz fermentasyonu, Enterobacteriaceae, 301
Laktoz operonu, ekspresyonu, 29, 29ş
Lamivudine, 485, 654
Lancefield sınıflaması, streptokoklar, 225
Langerhans dev hücreleri, tüberküloz, 280
Langerhans hücreleri, 91t, 95, 109
Larenjit, viral, 668
Laringotrakeobronşit, 577-578, 577k, 668, 669t
Larinks
  mikrobiyal flora, 74-75, 74k
  papillomları, 502
Larva migrans, 856-857, 859-860
Lassa virus, 624-626, 625k
Lateks aglutinasyon testi, 174
Latent enfeksiyonlar, viral, 470
Latent membran proteinleri, Epstein-Barr virus, 529, 530t
Latent proteinler, Epstein-Barr virus, 529, 530t
Latrodectus mactans (kara dul örümceği), 897-898, 897ş
Layşmaniyaz
  epidemiyolojisi, 846-847
  klinik özellikleri, 847-848
  kutanöz, 846, 847
  laboratuvar tanısı, 848
  mukokutanöz, 846, 847
  parazit etkenler, 846t
  post-kala-azar dermal, 848
  tedavisi, 848
  viseral, 846-848, 846t
Legionellaceae, 365-369, 366k
  epidemiyolojisi, 366-367
  fizyolojisi, 365, 366ş
  immün cevap, 365
Legionellaceae *(devamı)*
  laboratuvar tanısı, 368-369
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 367-368, 367t
    tedavisi, 369
  önemli türleri, 365, 366ş
  patojenite mekanizmaları, 365
  yapısı, 365, 366ş
Leishmania aethiopica, 847
Leishmania braziliensis, 847-848
Leishmania donovani, 847
Leishmania infantum, 847
Leishmania tropica, 847
Leishmania, 845-848
  epidemiyolojisi, 846-847
  fizyolojisi, 845-846, 847ş
  oluşturduğu hastalıklar, 845, 846t
    epidemiyolojisi, 846-847
    klinik özellikleri, 847-848
    laboratuvar tanısı, 848
    tedavisi, 848
  önemli türleri, 845, 846t
  yaşam döngüsü, 845, 847ş
  yapısı, 845-846, 847ş
Lejitimat (homolog) rekombinasyon, 36
Lejyoner hastalığı, 365, 367-369, 367t
Lektin yolu, kompleman aktivasyonu, 106-107, 106ş
Lektin(ler), 110, 126
Lenf nodları, 89-90, 94ş
  nokardiyoz, 272
  etkileyen parazitler, 913t
Lenfadenit
  Pasteurella, 349
  Toxoplasma gondii, 842
Lenfadenopati
  Bartonella enfeksiyonları, 372
  Burkholderia enfeksiyonları, 339
  Epstein-Barr virus enfeksiyonları, 531
  Haemophilus ducreyi enfeksiyonları, 346
  histoplazmoz, 745
  HIV enfeksiyonu, 638
  rubella, 617, 617ş
  tripanozomiyaz, 849-850
Lenfo Granüloma venerum, 444-447
Lenfoid organlar, 89
Lenfokutanöz sporotrikhoz, 725-727, 727ş, 728ş
Lenfoma
  Burkitt, 533
  mukoza ilişkili lenfoid doku, 331
  primer efüzyon, 538
Lenfoproliferatif hastalıklar, Epstein-Barr virus-kaynaklı, 532-533
Lenfositler. B hücreleri; T hücrelerine bakın.
Lenfositoz, Epstein-Barr virus enfeksiyonları, 530, 533
Lenfotoksin, 120
Lensler, mikroskoplar, 157
Lentivirus, 627, 628t
Lepra, 282, 282k, 283ş, 283t, 289
Lepromatöz lepra, 282, 283ş, 283t, 284ş, 289
Lepromin testi, mikobakteriler için, 287
Leptosphaeria, 729
Leptospira, 416-418, 416k
  epidemiyolojisi, 417
  fizyolojisi, 416-417, 417ş
  immün cevap, 417
  laboratuvar tanısı, 418
  oluşturduğu hastalıklar, 417-418
  patojenite mekanizmaları, 417
  yapısı, 416-417, 417ş
Leuconostoc, 246
Levofloksasin, 207
Limason ateşi (şistozomiyaz), 876
Lindan
  bit için, 907
  uyuz için, 900
Linezolid, 206
Linkosamid, spektrumu, 205t
Lipaz, stafilokokkal, 214
Lipid A
  Enterobacteriaceae, 301-303, 302ş
  Haemophilus, 345
  lipopolisakkkaritler, 18-20, 19ş
Lipid(ler), metabolizması, 26
Lipoarabinomannan, mikobakteriler, 277
Lipooligosakkarid, *Neisseria*, 293-294
Lipopeptidler, 203-204
Lipopolisakkarid (endotoksin, LPS), 15, 125
  Bordetella, 352
  Brucella, 361
  Enterobacteriaceae, 301-303, 302ş
  etkisi, 183-184, 185ş, 185t
  Legionella, 368
  Pseudomonas aeruginosa, 335
  yapısı, 18-20, 19ş
  Vibrio, 317
Lipopolisakkarid -bağlayan protein, 110
Lipoproteinler, hücre duvarı, 15
Lipoteikoik asidler, 12-13, 17-18, 19ş, 181
  stafilokoklar, 211
  Streptococcus pyogenes, 227, 228
Listeria ivanovii, 255
Listeria monocytogenes, 255-258, 256k
  bağışıklı, 256
  epidemiyolojisi, 256-257
  fizyolojisi, 255, 256ş
  laboratuvar tanısı, 257-258
  oluşturduğu hastalıklar, 257-258, 257k
  patojenite mekanizmaları, 255-256
  yapısı, 255, 256ş
Listeriolisinler, 255-256
Lithotroflar (ototroflar), 23
Litik enfeksiyon
  bakteriyel, 33
  viral, 469-470
Litik ünite, kompleman aktivasyonunda, 106ş, 107, 108ş
Lizojenik durum, 33-34
Lizozim, 12, 17, 17ş
Lizozomlar, 126
Loa loa, 865, 865ş
Lober pnömoni, *Streptococcus pneumoniae*, 240, 240ş
Lobomikoz, 776t, 778-780, 779ş
Lockjaw, tetanoz, 382, 383ş
Log fazı, bakteriyel üreme, 32, 32ş

Lowenstein-Jensen besiyeri, 163
Loxosceles, 898-899, 898ş
Löffler sendromu, 859-860
Lökoplaki
  Candida, 757
  saçlı, 531, 533
Lökosidin, 213
Lökotrienler, enflamasyon, 129, 129t
Lösemi virüsleri, 641, 641t
Lumefantrin, sıtma için, 839
Lyme hastalığı, 411
  epidemiyolojisi, 412-413, 413ş
  hikayesi, 413
  klinik özellikleri, 413-414, 414ş
  laboratuvar tanısı, 415, 415k
  patogenezi, 412
  tedavisi, 416
Lymphocytic choriomeningitis virus, 624-626

M (microfold) hücreleri, *Salmonella* invazyonu, 308
M protein, *Streptococcus pyogenes*, 225-226, 228
MacConkey agar, 163, 314
Machupo virus, 624, 625
Mad cow hastalığı, 661-665
Madurella, 729
Maggot, 906
Major dış membran proteini, Chlamydiaceae, 441
Major fasilitatör tip eflüks pompası, ilaç direncinde, 712
Major histokompatibilite kompleks antijenleri, 114-117, 115ş, 116ş, 118ş, 129-130, 130ş
Major temel protein, parazitik enfeksiyonlarda, 138
Makro çekirdek, *Balantidium coli*, 828
Makrofaj aktivasyon faktörü, 120, 132
Makrofaj, 90ş, 91t, 92, 95, 95ş, 110-111
  aktivasyonu, 110-111
  fonksiyonları, 128, 128k, 128ş
  fungal immün cevap, 136
  HIV tropismi, 632-633
  Hipersensitivite cevabı, 141
  parazitik enfeksiyonları, 136
  retrovirus reseptörleri, 630
  splenik, 127
Makrokonidiya
  dermatofitler, 718, 720t, 722ş
  Fusarium, 769, 769ş
  Histoplasma capsulatum, 743, 744ş
Makrolidler
  Bordetella enfeksiyonları, 355
  Chlamydophila pneumoniae enfeksiyonları, 448
  etki mekanizması, 206
  Helicobacter pylori enfeksiyonları, 442
  Legionella enfeksiyonları, 369
  spektrumu, 205t, 206
Makromolekülar sentez, viral replikasyon, 48-49, 48ş, 49ş
Makül, viral enfeksiyonlarda, 670
Makülopapüler döküntü
  kızamık, 574, 575, 575ş
  rubella, 618, 619ş
Malassezia furfur, 715-716, 716ş, 717ş, 762-763, 763ş
Malassezia pachydermatis, 762-763
Malassezia, 762-763, 763ş
Malayan filariaz, 863-865
Malign tertian sıtma, 839
MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), 89, 90, 94ş
Malta ateşi (bruselloz), 361-363, 361k
Mange, 900
Mango sineği, 865, 905
Mannitol salt agar, 163
Mannoz-bağlayıcı yolak, kompleman aktivasyonunda, 106-107, 106ş, 125
Mansonella, 866
Marburg virus, 597-599
Maskeleme, antijenleri, parazitlerde, 800
Mast hücreleri, 92t, 103, 136, 138
Matriks protein
  influenza virus, 583-584
  paramyxovirus, 571-572, 572t
  rhabdovirus, 593
Maurer döküntüleri, *Plasmodium falciparum*, 838
Mavi şişe sineği, 906
Mayalar, 4, 57, 59ş
Mayalar, 4, 57, 59ş
MBC (minimum bakterisidal konsantrasyon), 200k
Measles virus, 573-577
  aşısı, 152, 574-577, 577k
  atipik, 576
  bulaşması, 573, 574
  epidemiyolojisi, 574-575, 574k
  immün cevap, 574, 574ş
  laboratuvar tanısı, 491ş, 576
  oluşturduğu hastalıklar, 575-577, 575ş, 575t
  patojenite mekanizmaları, 573-574, 573k, 573ş, 574ş
Measles, mumps, rubella aşısı, 152, 576-577
Mebendazol
  askariyaz, 856
  ekinokokkoz, 889
  enterobiyaz, 854-855
  kancalı kurt enfeksiyonu, 859
  parazitik hastalıklar, 819
  strongiloidiyaz, 862
  trikuriyaz, 858
  trişinoz, 863
mecA geni, ilaç direncinde, 210
Media, kültür, 161-163, 162t
Mediastinal fibrözis, histoplazmoz, 745
Meflokin, 798-799, 837, 839
Megakaryosit, 90ş
Meglumine antimonate, 816
Melarsoprol, 798, 850
Membran antijeni, Epstein-Barr virus, 529, 530t
Membran atak kompleksi, 106ş, 107, 108ş
Membran proteini, influenza virus, 583
Meningoensefalit
  amebik, 844-845
  Borna disease virus, 599
  mumps virus, 579
  viral, 671k, 672
Meningokoklar. *Neisseria meningitidis*.
Meningokoksemi, 297, 297ş
Meninjit
  coxsackievirus, 559
  Cryptococcus neoformans, 761-762
  Escherichia coli, 307
  flavivirus, 616
  Haemophilus influenzae, 346-347
  herpes simplex virus, 524
  Koklardioides immitis, 743
  Leptospira, 417, 418
  Listeria monocytogenes, 257
  Lymphocytic choriomeningitis virus, 625
  Neisseria meningitidis, 296
  poliovirus, 557
  Streptococcus agalactiae, 234, 235
  Streptococcus pneumoniae, 240
  viral, 671k, 672
Merkezi immün tolerans, 99
Merkezi sinir sistemi
  enfeksiyonları.
    amebik, 844-845
    bakteriyel, 461t
    Blastomyces dermatitidis, 739
    Candida, 757t, 758
    coxsackievirus, 559
    fungal, 793t
    Paragonimus westermani, 875-876
    Plasmodium falciparum, 839
    poliovirus, 557-558
    polyomavirus, 505-506
    prion, 661-665
    rabies virus, 594-597, 594ş, 596t
    Toxoplasma gondii, 842
    viral, 671-672, 671k
    zigomikoz, 768
  etkileyen parazitler, 911t-912t
  örneklerin toplanması, 490t, 691t, 805t
Merogoni, mikrosporidia, 832
Merozoitler, *Plasmodium*, 835
Metabolizma
  bakteriler, 23-32
    sınıflama, 10
    DNA replikasyonu, 29-31, 31ş
    enerji kaynağı, 23-36, 24ş-26ş
    gen ekspresyonunda, 26-29, 28ş, 29ş
    üreme, 31-32, 31ş, 32ş
    gereksinimler, 23
  funguslar, 58
  glukoz, 24-26, 24ş-26ş
  intermedier, 23
Metagonimus yokogawai, 871
Metakromik granüller, *Corynebacterium*, 261
Metalloproteinaz
  anaerobik bakteriler, 401
  Pseudomonas aeruginosa, 335
Metamonada, 66
Metapneumovirus, 581
Metaserkaria, *Fasciolopsis buski*, 871, 872ş
Metisilin, direnci, *Staphylococcus aureus*, 209, 210, 210t, 214-215, 219
Metrifonat, 820
Metronidazol, 207-208
  amebiyaz, 823-824
  anaerobik enfeksiyonlar, 403

Metronidazol *(devamı)*
botulizm, 386
Clostridium difficile enfeksiyonları, 387
giardiyaz, 826
parazitik hastalıklar, 817-818
tetanoz, 383
trikomoniyaz, 827
MIC (minimum inhibitör konsantrasyon), 194, 198, 200k
Micrococcus kocuri, 209
Microfilariae, 853
Brugia malayi, 863-865, 864ş, 865ş
Mansonella, 866
Onchocerca volvulus, 866-868, 867ş
Wuchereria bancrofti, 863-865, 865ş
Micromonas, 392k
Microsporidia, 67t, 832-833, 833ş
Microsporum , 718, 719t, 720-721, 720t, 721t, 722ş, 723ş. *See also* Dermatophytoses.
Middlebrook agar, 163
Mide, mikrobiyal florası, 75, 75k
Midge, 904
Mikafungin, 707, 712
Mikobakteriler, 453t-454t
fizyolojisi, 277-278, 279ş
hızlı üreyen, 278t, 286
hücre duvarı, 16
laboratuvar tanısı, 286-288, 286k
nontüberküloz, 277-278, 278t
önemi, 277, 278t
sınıflama, 278t
yavaş üreyen, 278t, 285-286
yapısı, 277-278, 279ş
Mikolik asid
Corynebacterium, 261
mikobakteriler, 16
Mikonazol, 845
Mikotoksinler ve mikotoksikozlar, 785-790
kaynakları, 785-790
oluşturduğu hastalıklar, 785, 786ş, 787t
Mikozlar
endemik, 62-63, 62t
epidemiyolojisi, 57, 58t
kutanöz, 718-724
oportunistik, 62t, 63
sistemik, 735-749
subkutanöz, 62, 62t, 725-733
yüzeyel, 60, 62, 62t, 715-718
Mikro çekirdek, *Balantidium coli*, 828
Mikro immun floresan test, *Rickettsia*, 431
Mikrobiyal flora
baş, 74-75
cilt, 76-77, 76k
Kommensallere bakın.
gastrointestinal sistem, 75, 75k
genitoüriner sisitem, 76, 76k
solunum sistemi, 74-75, 74k
Mikrobiyal hastalıklar, 4-5
Mikrofold hücreleri, *Salmonella* invazyonunda, 308
Mikroglial hücreler, 91t, 95
Mikrokonidia
dermatofitler, 718, 720t, 722ş
Fusarium, 769, 769ş
Histoplasma capsulatum, 743-744
Mikroskopi, 157-160, 158t
asid-fast boyalar, 159t, 160
ayırd edici boyalar için, 158, 159t
bakteriyel identifikasyon için, 195t-197t
direkt inceleme, 158, 159t
elektron, 158
floresan, 158, 159t, 160, 160t
fungus, 690, 693ş-695ş, 693t, 694, 696t-697t
faz-kontrast, 158
ışık, 157
karanlık alan, 157-158
stafilokoklar, 221
Streptococcus pyogenes, 232
Mikroskopik aglutinasyon testi, *Leptospira*, 418
Mikrospora, fizyolojisi, 68
Miliyer tüberküloz, 281
Miltefosin
Layşmanyoz için, 848
parazitik hastalıklar, 818
Minimum bakterisidal konsantrasyon(MBC), 200k
Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC), 194, 198, 200k
Minosiklin, 205-206
Miracidia
Fasciolopsis buski, 871, 872ş
sistozomlar, 877
Missense mutasyonları, 32
Mite, 899-901
chigger, 901
kaşıntı (uyuz), 900
taşınan hastalıklar, 431, 433
Miyaz, 906
Miyelit, viral, 671k, 672
Miyeloperoksidaz, 126
Miyokardit
Chagas hastalığında, 851
coxsackievirus, 559
difteride, 264
Miyonekroz, *Clostridium perfringens*, 379
Miyozit, *Clostridium perfringens*, 379
MMR (measles, mumps, rubella) aşısı, 152, 576-577
Mobiluncus, 391, 392k, 392ş, 393t, 396, 396ş
Moksifloksasin, 207
Moldy grain intoksikasyonu, 787t, 789
Moleküler tanı, 165-168
funguslar, 698t, 699
genetik materyal saptanması, 165-168, 166ş, 167ş
parazitik hastalıklar, 810-811, 811t
protein saptanması, 168, 168t
Molluscum contagiosum, 546, 546ş
epidemiyolojisi, 543
patojenite mekanizmaları, 542, 543k
Monkeypox, 545
Monobaktam, 203, 203t
Monoklonal antikorlar, 99, 105
serolojik tanıda, 169
stafilokokkal enfeksiyonları, 222
Mononuklear fagosit sistemi, 92, 95
Mononükleoz
enfeksiyöz, 530-534, 531ş, 532ş
viral enfeksiyonlarda, 672, 672k
Monositler, 90ş, 91t, 92, 95, 110-111
Monospot test, Epstein-Barr virus enfeksiyonları, 533
Moraxella, 334k, 338k, 340, 340ş
Morbillivirus, 571, 572t
Morganella, 314
Morulae
Ehrlichia, 435, 436ş, 437
Prototheca, 780, 780ş
MSCRAMM proteinleri, stafilokoklar, 213
Mucor, 767-768
Mucorales, 767-768, 767ş
Mueller-Hinton agar, 162
Mukopeptidler. peptidoglikanlara bakın.
Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması, 331
Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT), 89, 90, 94ş
Muköz membranlar
bakteriyel giriş, 181, 182
engelleme etkisi, 123, 124ş
Herpes simpleks virüs enfeksiyonları, 521-526, 523k, 523ş
örnek toplanması, 692t
Multibasiller Hansen hastalığı, 282, 283ş, 283t, 284ş, 289
Multicentric Castleman hastalığı, 538
Multinukleat dev hücreler, 111
Mumps virus, 152, 578-579, 578k, 578ş, 579k, 579ş
Murein, hücre duvarında, 12, 13ş-15ş
Muriform hücreler, kromoblastomikozlar, 728, 728ş
Murine (endemik) tifüs, 430t, 432-433
Musca domestica, 905-906
Musinaz, *Helicobacter pylori*, 330
Muskoid sinekler, 905-906
Mutasyonlar
immünoglobülin, 103, 105
tipleri, 32, 54
viral genler, 54-55, 54ş
virus, aşı için, 151
Mutlak patojenler, 73
Müller, Otto, 3
Mycelium, 57-58, 59ş
Mycetoma
ömikotik, 726t, 729-730, 730ş
Nocardia, 271
Mycobacterium abscessus, 278k, 278t, 286
Mycobacterium avium kompleks, 282-285, 284k, 284t, 285ş, 289
Mycobacterium avium, 278k, 278t
Mycobacterium bovis, 286
Mycobacterium chelonae, 278k, 278t, 286
Mycobacterium fortuitum, 278k, 278t, 286
Mycobacterium genavense, 286
Mycobacterium haemophilum, 278k, 278t, 286
Mycobacterium intracellulare, 278k, 278t
Mycobacterium kansasii, 278k, 278t, 279ş, 286, 289
Mycobacterium leprae, 278k, 278t, 282, 282k, 283ş, 283t, 289
Mycobacterium marinum, 278k, 278t, 286
Mycobacterium scrofulaceum, 286
Mycobacterium simiae, 286

Mycobacterium tuberculosis, 278-281, 278k, 278t, 280k
epidemiyolojisi, 280, 281ş
immün cevap, 279-280
oluşturduğu hastalıklar, 280-281, 281ş
patojenite mekanizmaları, 278-280
Mycobacterium ulcerans, 286
Mycoplasma genitalium, 421-424, 422t
Mycoplasma hominis, 421-424, 422t
Mycoplasma pneumoniae, 421-424
Mycoplasma, 421-425, 422k, 458t
fizyolojisi, 421
hücre membranı, 16
immün cevap, 421
laboratuvar tanısı, 423-424, 423t
oluşturduğu hastalıklar
epidemiyolojisi, 421-422
klinik özellikleri, 422-423
tedavisi, 424
önemli türleri, 421, 422t
patojenite mekanizmaları, 421
saptanması, 196t
yapısı, 421
Myriapoda, 49t, 51, 893
Myrothecium, mycotoksinleri, 789-790

N proteini, rabdovirüsler, 593
Naegleria fowleri, 821
Naegleria, 844-845, 844ş
Nalidiksik asit, 207
Nayrovirüsler, 621, 622t
Nazofarengeal karsinoma, Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarında, 533
Nazofarinks, mikrobiyal florası, 74
Necator americanus, 858-859, 858ş
Nef proteini, HIV'in, 631
Negri cisimcikleri, virüslerde, 491, 491ş, 596-597
Nehir körlüğü, 866-868, 867ş
Neisseria gonorrhoeae, 292k
epidemiyolojisi, 294-295
fizyolojisi, 291-294, 293ş
oluşturduğu hastalıklar
klinik özellikleri, 295-296, 295k, 296ş
laboratuvar tanısı, 297-298, 298ş
tedavisi, 298-299
patojenite mekanizmaları, 294, 294t
yapısı, 291-294, 293ş
Neisseria meningitidis, 291-295, 292k, 293k
fizyolojisi, 291-294
immün cevap, 294
oluşturduğu hastalıklar, 295k
aşıları, 299
epidemiyolojisi, 295
klinik özellikleri, 295k, 296-297, 297ş
laboratuvar tanısı, 297-298, 297ş
yapısı, 291-294
Neisseria mucosa, 299
Neisseria sicca, 299
Neisseriaceae, 291, 292k
Nekrotik araknidizm, 897-899
Nekrotik enterit, *Clostridium perfringens*, 378, 380-381
Nekrotik toksin, *Bacillus cereus*'un, 251
Nekrotizan enterit, *Clostridium perfringens*, 378, 380-381
Nekrotizan fasciitis
Pasteurella, 350
Streptococcus pyogenes, 230, 230ş
Nekrotizan pnömoni, 219
Nelfinavir, 486
Nematodlar, 51, 853-870
Ascaris lumbricoides, 855-856, 855ş
Baylisascaris, 856-857
Brugia malayi, 863-865, 863ş-865ş
bulaşması, 70t-71t
Dirofilaria immitis, 868
Dracunculus medinensis, 868-869, 868ş
Enterobius vermicularis, 853-856, 854ş
fizyolojisi, 67t
kancalı kurtlar, 858-860, 858ş, 859ş
Loa loa, 865, 865ş
Mansonella, 866, 866ş
Onchocerca volvulus, 866-868, 866ş, 867ş
sınıflandırma, 70t-71t
Strongyloides stercoralis, 860-862, 860ş, 861ş
tıbbi önemi, 854t
Toxocara, 856-857
Trichinella spiralis, 862-863, 862ş
Trichuris trichiura, 857-858, 858ş
Wuchereria bancrofti, 863-865, 863ş-865ş
Nevirapin, 482, 486
Nifurtimoks, Chagas hastalığı için, 852
Niklozamid
Diphyllobothrium latum enfeksiyonları için, 885
Dipylidium caninum için, 891
domuz tenyası için, 882
fasiyoliyaz için, 872
Hymenolepis diminuta için, 890
Hymenolepis nana için, 890
parazitik hastalıklar için, 820
Taenia saginata için, 884
Nikotinamid adenin dinükleotid
Haemophilus'un, 343
metabolizmada, 24ş, 25
Nipah virüs, 581
Nitazoksanid
giyardiyaz için, 826
kriptosporidiyoz için, 830
parazitik hastalıklar için, 818
Nitrik oksit, 126-127
Nitroimidazoller, parazitik hastalıklar için, 817-818
3-Nitropropiyonik asit, 787t, 790
Nocardia brasiliensis, 270-272
Nocardia, 269-273, 271k
epidemiyolojisi, 270
fizyolojisi, 269, 271ş, 272ş
kaçma hareketleri, 270
laboratuvar tanısı, 272-273
oluşturduğu hastalıklar
klinik özellikleri, 270-272, 272k, 272ş, 273ş
tedavisi, 273
patojenite mekanizmaları, 270
yapısı, 269, 271ş, 272ş
taksonomisi, 269
Nodüller
lakaziyoz, 779, 779ş
viral enfeksiyonlarda, 670
Noktürnal periodisite, parazitlerin, 803
Nonhomolog (uygunsuz) rekombinasyon, 36
Nonlitik enfeksiyonlar, viral, 470
Non-nükleozid polimeraz inhibitörleri, 485-486, 485ş
Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, 638k, 639-640
Nonselektif kültür ortamı, 162, 162t
Nonsense mutasyonları, 32
Nontreponemal testler, sifiliz için, 408k, 409
Norovirüsler, 567-569, 568k, 569ş
Northern blot testi
bakteriler için, 167
virüsler için, 494
Norveç uyuzu, 900
Norwalk virüsleri, 567-569, 568k
Nosema, 832-833
Nozokomiyal enfeksiyonlar
Candida, 756, 756ş
enterokoklar, 245
işe karışan ajanlar, 751, 753t
mikobakteriyal, 286
viral, 477
Nöral larva migrans, 856-857
Nöralji, postherpetik, 528
Nöraminidaz
antiviral hedef olarak, 482
influenza virüsün, 583
Nörolojik bozukluklar
Lyme hastalığında, 414
nokardiyoz, 270
Nöropati, difteride, 264
Nörosifiliz, 409-410
Nörosistiserkoz, 882-883, 883ş
Nötralizan antikorları, 479
Nötralizasyon deneyi, 173-174, 495, 495ş
Nötralizasyon, virüslerin, 134
Nötrofiller, 90, 90ş, 91t, 92, 126-127, 127k, 127ş, 138
Null mutasyonları, 32
Nükleik asit testleri
bakteriyal identifikasyon için, 195t-197t.Ayrıca bakınız *spesifik organizmalar*, laboratuvar tanısı.
parazitler için, 810-811, 811t
stafilokoklar için, 221
Streptococcus pyogenes için, 232
Nükleik asit, sentezi, inhibe eden antibiyotikler, 201t, 202ş, 207-208, 207t
Nükleoid, 11
Nükleokapsidler
rabdovirüslerin, 593
viral replikasyonda, 48
viriyonlarda, 40
Nükleoprotein
influenza virüsün, 583-584
paramiksovirüslerin, 571-572, 572t
Nükleozid analog revers transkriptaz inhibitörleri, 638k, 639
Nükleozid analogları, 481-485, 481ş, 483t, 484ş

Nümerik açıklık, mikroskopun, 157
O antijeni, lipopolisakkarit'in, 18-20, 19ş
O polisakkaridi, Enterobacteriaceae'nın, 301-302, 302ş
O zinciri, *Brucella*'nın, 361-362
Okratoksin, 787t, 788-789
Oksamnikuin, 820
Oksasilin, *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonları için, 233
Oksazolidinonlar, 205t, 206
Oksidize edici ajanlar, sterilizasyon için, 79, 80k, 82
Oksijen
  bakteriyel metabolizmada, 23
  inhibisyonu, anaerobik bakterilerde, 401
  toksisitesi, anaerobik bakterilerin koruyuculuğuna karşı, 401
Oksijen-bağımlı öldürme
  parazitik enfeksiyonlar, 138
  fagositoz, 126, 127k
Oksijen-bağımlı öldürme, fagositozda, 127
Oküler larva migrans, 856-857
Okülоglandüler tularemi, 359, 359ş
2', 5'-Oligoadenilat sentaz, 133
Olekranon bursiti, prototekozda, 780-781
Olgunlaşmamış dendritik hücreler, 109-110, 110k, 111t, 129, 130ş, 135
Oluşturulmuş toksinler, 182
Onchocerca volvulus, 866-868, 867ş
  epidemiyolojisi, 866
  fizyolojisi, 866, 866ş
  laboratuvar tanısı, 867, 867ş
  oluşturduğu hastalıklar, 867-868, 867ş
  yapısı, 866
  yaşam döngüsü, 866, 866ş
Ondülan ateş (bruselloz), 361-363, 361k
Onikomikoz, 718, 719t, 721-722, 724, 724ş
Onkogenler, 627
  insan papillomavirüslerin, 500, 503, 503ş
  retrovirüslerin, 629, 641, 642t
Onkojenik virüsler, 471, 471ş, 673-674
  insan papillomavirüsler, 500, 502ş, 503, 503ş
  retrovirüsler, 641-642, 641t, 642t
Onkornavirüsler, 627
Onkosfer, *Taenia solium*'un, 883
Onkovirüsler, 627, 628t
Onyalai hastalığı, 787t, 790
Ookistler, *Cyclospora*'nın, 831, 831ş, 832ş
Opa proteinleri, *Neisseria*'nın, 293
Operatörler, gen transkripsiyonunda, 27
Operkulum, trematodların, 871
Operonlar, 26
  gen ekspresyonunda, 28-29
  transkripsiyonda, 27
Opisthorchis felineus, 872
Opisthorchis sinensis, 874-875, 874ş, 875ş
Opistotonus, tetanozda, 382, 383ş
Opsoninler, 110, 125, 126
Opsonizasyon, 106, 107, 134
Oramin-rodamin metodu, 159t, 160
Orbivirüsler, 607-608, 607ş
Orf, 545, 545ş
Organotroflar (heterotroflar), 23
Orientia tsutsugamushi, 427, 428ş, 428t, 433
Ornithodoros, 902
Ornitoz, 442k, 442t, 448-449, 448ş
Orofarinks
  kandidiyazı, 757, 757t
  mikrobiyal florası, 74
  tularemisi, 359
  viral enfeksiyonları, 667-669, 669t
Oroya ateşi, 371-373, 372k
Orşit, mumps virüs, 579
Orta düzey dezenfektanlar, 80
Ortam mutasyonu, 32, 54
Ortomiksovirüsleri, 583.*Ayrıca bakınız* Influenza virüs.
Ortoreovirüsler, 601, 603-605
Oseltamivir, 482, 486, 583, 590
Osteoklastlar, 92
Osteokondrit, *Pseudomonas aeruginosa*, 336
Osteomyelit, stafilokokkal, 219-220
Otitis media
  Haemophilus influenzae, 347
  Pseudomonas aeruginosa, 337
  Streptococcus pneumoniae, 240
Otoenfeksiyon
  Enterobius vermicularis, 853
  Strongyloides stercoralis, 860
Otofloresan, mikroskopi, 157
Otoimmün cevap, 142
Otolizinler, peptidoglikan degradasyonu, 17
Ototrof (lithotrof), 23
Ouchterlony immün çift dağılım tekniği, 170, 171ş
Ozon, sterilizasyon için, 82
Öaskomiçetler, 60, 61t
Ödem faktörü ve ödem toksini, *Bacillus anthracis*, 247-248
Ökaryotlar, 4, 9, 10ş, 11t
Öksürük, *Chlamydia trachomatis*, 445
Öldürücü doz, viral kantitasyon, 493
Öldürücü faktör ve öldürücü toksin, *Bacillus anthracis*, 247-248
Öldürücü mutasyonlar, 54
Ömikotik miçetom, 726t
Örnek toplanması, 189-194
  dokuların, 191t, 193
  eksüdalar, 191t
  fekal, 191t, 194
  genital yolların, 191t, 193
  göz, 191t, 193
  idrar, 191t, 193
  kan, 189, 190t
  katater, 190t
  kulak, 190t, 193
  mantarların, 689-690, 691t-692t
  respiratuvar yolların, 190t, 192
  serebrospinal sıvı, 190t, 191-192
  virüslerin, 489, 490t
  yaralar, 191t, 193
Örümcekler, 897-899
  kara dul, 897-898, 897ş
  kahverengi keşis, 898-899, 898ş
Ötme , 906
Özefagus
  candidiyaz of, 757, 757t
  cytomegalovirus enfeksiyonları, 536
  mikrobiyal flora, 75, 75k
Özelleşmiş iletken partiküller, 36
P1 adhezin, *Mycoplasma*'nın, 421
p105RB proteini, adenovirüslerin, 511
p53 proteini, adenovirüslerin, 511
Paecilomyces, 770
Pamukçuk, 757
Pandemiler
  İnfluenza'nın, 583
  viral enfeksiyonların, 477
Panton-Valentine toksin, 213
Papanicolaou smear, servikal kanser için, 503, 503ş
Papillomaviridae, 499, 500t
Papillomavirüsleri. *Bakınız* İnsan papillomavirüsleri.
Papüller, viral enfeksiyonlarda, 670
Parabacteroides distasonis, 399, 400k
Parabacteroides, önemli türleri, 400k, 400t
Parabasala, 66
Paracoccidioides brasiliensis, 736ş, 737t
Paragonimus westermani, 875-876, 875ş, 876ş
Parainfluenza virüsleri, 577-578, 577k
Parakloremetaksilenol, antisepsi için, 81, 82k
Parakoksidioidomikoz, 737t, 740t, 746-748, 747ş
Paralitik polio, 557
Paraliz
  gevşek, botulizmde, 384-385
  kene, 903
  spastik, tetanozda, 382-383, 383ş
Paramiksovirüs, 571, 572t
Paramiksovirüsler, 571-582.*Ayrıca bakınız münferit virüsler.*
  replikasyonu, 571-572, 573ş
  oluşturduğu hastalıklar, 571
  ortak özellikleri, 572k
  türleri, 571, 572t
  yapısı, 571-572, 572ş, 572t
Paratifoid ateş, 309
Parazitik hastalıklar.*Ayrıca bakınız spesifik parazitler ve hastalıklar.*
  aşıları, 813
  laboratuvar tanısı, 803-812
    immünodiagnostik, 810
    intestinal, 804, 805t-807t, 807-809
    kan ve doku, 805t-806t, 809-810
    ksenodiagnostik, 811
    kültür, 811
    moleküler diagnostik yaklaşımlar, 810-811, 811t
    örnek toplama, 804-810, 805t-806t
    ürogenital sistem, 804, 806t, 809
    yaşam döngüsünde göz önünde bulundurulacaklar, 803-804
    yöntemler, 803, 804k
  pathogenezi, 797-801, 798k
    hücrelere ve dokulara zarar, 798-800, 799t, 800t
    konak savunma etkileşimi, 800, 801t
    maruziyet ve giriş, 797, 798t
    replikasyonda, 798, 799t
    yapışıklıkta, 798, 799t
  tedavisi. *Bakınız* Antiparazitik ajanlar.
Parazitler, 65-72.*Ayrıca bakınız spesifik parazitler ve hastalıklar.*
  antijenleri, 810
  fizyolojisi, 71-72

Parazitler *(devamı)*
genel bakış, 911-913, 911t-913t
immün cevap, 124t, 136, 138-139, 138ş, 138t
karşı savunma, 92
kaçmaya yarayan hareketler, 138t, 139, 799t, 800, 801t
mantar olarak, 57
önemi, 65, 66t
replikasyonu, 71-72, 798, 799t
sınıflaması, 65-66, 66t-68t, 68-69
tanımlaması, 4
Parinaud okülоglandüler konjunktiviti, 445
Parisitophorous vakuol, microsporidya'nın, 832
Paromomisin
amebiyaz için, 824
Diphyllobothrium latum enfeksiyonları için, 885
Dipylidium caninum için, 891
domuz tenyası için, 882
giyardiyaz için, 826
parazitik hastalıklar için, 817
Parotit, mumps virüs, 578-579, 578k, 578ş, 579k, 579ş
Parrot ateşi, 442k, 442t, 448-449, 448ş
Parvoviridae, 547
Parvovirüsler, 547-551
aşıları, 550
benzersiz özelliikleri, 548k
epidemiyolojisi, 548-549, 549k
genomu, 548k
immün cevap, 548
laboratuvar tanısı, 550
oluşturduğu hastalıklar, 547, 549-550, 549k, 550ş
patojenite mekanizmaları, 547-548, 548k, 549ş
replikasyonu, 547, 548ş
yapısı, 547, 548ş
Pasif immünizasyon, 147-148, 148t, 581
Pasteur, Louis, 3, 161
Pasteurella canis, 344k, 349, 350t
Pasteurella multocida, 344k, 349, 350ş, 350t
Pasteurella, 349, 350ş, 350t
Pasteurellaceae, 343, 344k
Pastia çizgileri, skarlet ateşinde, 229
Patojen-ilişkili moleküler kalıplar (PİMKler), 110, 111t, 125, 183
Patojenite adaları, 28, 34, 179-180
Escherichia coli'nin, 306
Salmonella'nın, 308
Patojenler
fırsatçı, 73
kommensallere karşı, 73-74
mutlak, 73
Paucibasiller Hansen hastalığı, 282, 283ş, 283t, 284ş, 289
PCR. *Bakınız* Polimeraz zincir reaksiyonu.
Pediatrik hastalar, immün cevapta, 144
Pediculus, 906-907, 907ş
Pediococcus, 246
Pedipalpler, akrebin, 899, 899ş
Pelvik actinomikoz, 393, 394, 394ş
Penetrasyon, viral replikasyonda, 47
Penicilliosis marneffei, 737t, 740t, 748, 748ş
Penicillium marneffei, 736ş, 737t, 748, 748ş
Penicillium, mikotoksinleri, 787t, 788, 789
Penisilin(ler)
actinomikoz için, 395
anaerobik enfeksiyonları için, 391
antraks için, 250-251
Borrelia enfeksiyonları için, 416
botulizm için, 386
Cardiobacterium hominis enfeksiyonları için, 374
Clostridium perfringens enfeksiyonları için, 381
difteri için, 265
Erysipelothrix rhusiopathiae enfeksiyonları için, 260
hareket mekanizmaları, 200, 202
Lactobacillus enfeksiyonları için, 396
leptospiroz için, 418
Listeria monocytogenes için, 258
Neisseria meningitidis enfeksiyonları için, 299
spektrumu, 200, 202, 202t
stafilokokkal hastalık için, 222
Streptobacillus moniliformis enfeksiyonları için, 374
Streptococcus agalactiae enfeksiyonları için, 236
Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları için, 241
Streptococcus pyogenes enfeksiyonları için, 233
sifiliz için, 410
Penisilinaz, 200, 222
Penisilin-bağlayıcı proteinler, 17, 18ş, 199, 210
Pensiklovir, 482-483, 483ş, 525
Pentamerler
immunoglobulin M gibi, 102
viral, 44, 44ş, 554
Pentamidin
parazitik hastalıklar için, 817
tripanozomiyaz için, 850
Pentastomida, 49t, 51, 894, 896ş
Pentonlar, viral, 44
Pentoz fosfat yolu, 26
Peptid subunit aşılar, 152
Peptidaz, streptokokların, 229
Peptidil taraf, gen translasyonunda, 27
Peptidler, gösterimi, 117, 118ş
Peptidoglikanlar
hücre duvarındaki, 12, 12ş-15ş, 16-17, 17ş, 210
kimyasal yapısı, 16-17, 17ş
sentezi, 16-17, 17ş
Peptik ülser hastalığı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında, 330-331
Peptostreptococcus, 391, 392k, 392ş, 392t, 402
Perasetik asid, sterilizasyon için, 79, 80k, 82
Perforinler, 111-112, 122, 134
Perianal örnekler, toplanması, 808
Periferal tolerans, 99
Perihepatit, *Neisseria gonorrhoeae*, 296, 296ş
Perikardial sıvı, örnek toplanması, 192
Perikardit
Candida, 757t
coxsackievirüs, 559
Periodik asit-Schiff boyası, 693t, 694
Periplazmik boşluk, 14
Peritonit
Ascaris lumbricoides, 855
Candida, 758
Perkolozoa, 66
Perlaktin, *Bordetella*'nın, 351
Permetrin, uyuz için, 900
Persistan enfeksiyonlar, viral, 470, 474
Pertussis toksin, 351
Pertussis
klinik özellikleri, 353-354, 354ş
tedavisi, 355-356
Peyer yamaları, 89, 90, 94ş
Phaeoacremonium, 729, 732-733
Phialophora, 727
Picornaviridae, 553, 554k
Picornavirüsler, 553-563
ailesi üyeleri, 553, 554k
benzersiz özellikleri, 554
enterovirüsler, 553-561
genomu, 553, 554ş, 555ş
hepatit A virüsü. *Bakınız* Hepatit A virüs.
kapsidi, 44ş
replikasyonu, 51ş, 554
rinovirüsler, 561-563, 562k
yapısı, 553, 554ş, 555ş
Piedra
beyaz, 717, 717ş
siyah, 717-718
Piedraia hortae, 717-718
Pig-bel, *Clostridium perfringens*, 378, 380-381
Pigmentleri, *Pseudomonas*'ın, 333
PilC proteini, of *Neisseria*'nın, 292
Pili (fimbria), 16, 181
Bordetella'nın, 351
Enterobacteriaceae'nın, 303
Escherichia coli'nin, 306
Neisseria'nın, 292
Pseudomonas aeruginosa'nın, 335
Vibrio'nun, 317
Pilinler, 16, 292
"Pilot-wheel" morfoloji, *Paracoccidioides brasiliensis*'in, 746, 747ş
PİMKler (patojen-ilişkili moleküler kalıplar), 110, 111t, 125, 183
Pinta, 405, 410
Piperazinler
askariyaz için, 856
enterobiyaz için, 854-855
parazitik hastalıklar için, 819
Pirantel pamoat, 819
askariyaz için, 856
enterobiyaz için, 854-855
kancalı kurt enfeksiyonu için, 859
Pirazinamid, 208, 289
Pirazinoizokinolonlar, parazitik hastalıklar için, 819-820, 820ş
Pirimetamin, 817
Pirimetamin, izosporiyaz için, 829
Pirimetamin-sulfadiyazin, toksoplazmoz için, 843
Pirimetamin-sulfadoksin malarya için, 837, 839
Pirojenler, 127-128, 128k, 183

L-Pirolidonil arilamidaz testi, 232-233, 245-246
Pirüvik asit, metabolizmada, 23-25, 24ş-26ş
Pitriazis (tinea) versicolor, 715-716, 716ş
Piyoderma, *Streptococcus pyogenes*, 229-230
Piyosiyanin, *Pseudomonas aeruginosa*'nın, 335, 337, 337ş
Piyoverdin, *Pseudomonas aeruginosa*'nın, 335, 337, 337ş
Plasmodium falciparum, 838-839, 838ş
Plasmodium malariae, 837-838
Plasmodium ovale, 837
Plasmodium vivax, 835-837, 836ş
Plasmodium, 835, 836k, 836ş
Plateletler, 90ş
Platihelmintler, 69
Platyhelmintler, 69
Plazma gaz sterilizasyonu, 79, 80k
Plazma hücreleri, 92t, 96, 103-104
Plazmasitoid dendritik hücreler, 95
Plazma-şifreli toksin, *Escherichia coli*'nin, 306
Plazmid analizi, bakteriyel sınıflamada, 10
Plazmid(ler), 11, 26
  gen değişiminde, 33-35, 33ş
  genetik mühendislikte, 36
Plazminojen aktivatör proteaz, *Yersinia pestis*'in, 312
Pleistophora, 832-833
Plekonaril, 479, 560
Pleroserkoid larva, *Diphyllobothrium latum*'un, 884
Pleurodini, coxsackievirüs enfeksiyonlarında, 559
Pleuropulmoner enfeksiyonlar
  bakteriyel, 459t
  fungal, 792t
Plevral sıvı, örnek toplanması, 192
Pluripotent kök hücreler, 89, 90ş
Pneumocystis jirovecii, 638, 772-773, 772ş
Pneumovirüs, 571, 572t
Pnömolizin, 239
Pnömoni
  adenovirüs, 514
  aspirasyon, 219
  Bacillus cereus, 252
  Blastomyces dermatitidis, 736
  Candida, 757t
  Chlamydia trachomatis, 444-445
  Chlamydophila pneumoniae, 447
  Coccidioides immitis, 743
  coronavirüs, 565-566
  Coxiella burnetii, 439
  Haemophilus influenzae, 347
  hematojen, 219insan metapnömovirüs, 581
  influenza virüs, 589
  kızamık virüsü, 574, 575
  Klebsiella, 313
  Legionella, 368
  Mycoplazma pneumoniae, 422, 423
  Nekrotize edici, 219
  parainfluenza virüs, 578
  Pasteurella, 350ş
  Pneumocystis jirovecii, 638, 773
  Pseudomonas aeruginosa, 336
  Respiratuar sinsityal virüs, 580-581
Pnömoni *(devamı)*
  Rickettsia prowazekii, 432
  sitomegalovirüs, 536
  stafilokokkal, 219
  Streptococcus agalactiae, 234, 235
  Streptococcus pneumoniae, 239-240, 240ş
  varicella-zoster, 528
  viral, 669t
Pnömonik tularemia, 359, 360ş
Pnömonik veba, 313
Pnömonit
  Ascaris lumbricoides, 855
  Chlamydophila psittaci, 448-449, 448ş
  sitomegalovirüs, 536
  Strongyloides stercoralis, 860
Pnömosistoz, 772-773, 772ş
Pol proteini
  HIV'in, 632
  retrovirüslerin, 629
Poliartrit, B19 parvovirüs enfeksiyonlarında, 549
Poliklonal antikorlar, 105, 169
Polimeraz fosfoprotein, paramikovirüslerin, 571, 572t
Polimeraz zincir reaksiyonu, 36, 167, 167ş
  bakteriyel sınıflama için, 10
  Corynebacterium diphtheriae için, 264
  virüsler için, 494
Polimikrobiyal enfeksiyonlar, enterokoklarda , 245
Polimiksinler, 204
Polimorfonüklear lökositler. *Bakınız* Nötrofiller.
Poliovirüs
  aşıları, 149, 152, 556-557, 560, 561ş, 561t
  eliminasyon programları için, 556-557
  laboratuvar tanısı, 560
  oluşturduğu hastalıklar, 557-558, 558t
  patojenite mekanizmaları, 555
  yapısı, 554ş
Polipeptid antibiyotikler, 204
Poliproteinler, viral replikasyonda, 52-53
Poliribitol fosfat, *Haemophilus'un*, 344-345
Polisakkarit kapsül
  anaerobik bakterilerin, 399
  Francisella tularensis'in, 357
  Haemophilus'un, 343-345
  Neisseria meningitidis'in, 238
  Streptococcus pneumoniae'nın, 238
  Vibrio'nun, 317
Polisakkaritler, *Streptococcus agalactiae*'nın, 234
Polisistronik operonlar, 27
Polyenler, 702t, 710-711
Polyomaviridae, 499, 500t
Polyomavirüsler
  benzersiz özellikleri, 500k
  epidemiyolojisi, 502k, 506
  laboratuvar tanısı, 506
  oluşturduğu hastalıklar, 506-507, 507ş
  patojenite mekanizmaları, 501k, 505-506, 505ş
  replikasyonu, 504-505, 505k, 505ş
  yapısı, 504-505, 505k, 505ş
Pontiac ateşi, 367, 367t
Por proteinleri, *Neisseria*'nın, 292-293
Porinler, 15, 200
  Neisseria'nın, 292
  Pseudomonas aeruginosa'nın, 335
Porphyromonas
  fizyolojisi, 399, 401
  oluşturduğu hastalıklar, 401-402
  önemli türleri, 400k, 400t
Posakonazol
  faeohipomikoz için, 772
  fusariyoz için, 769-770
  kromoblastomikoz, 729
  ömikotik miçetom için, 730
  zigomikoz için, 768
Postherpetik nöralji, 528
Postpolio sendromu, 555, 558
Postreplikasyon DNA tamiri, 33
Posttransplant lenfoproliferatif hastalık, 532-533
Potasyum hidroksit testi, 158, 159t
  Candida için, 722-723
  fungal identifikasyon için, 722-723
Potasyum iyot
  sporotrikoz için, 726-727
  zigomikoz için, 732
Povidon iyot, 82-83
Poxvirüsler, 541-546
  benzersiz mekanizmaları, 542k
  epidemiyolojisi, 543, 543k
  immün cevap, 542-543
  oluşturduğu hastalıklar, 543-546, 543ş-546ş, 546k
  patojenite mekanizmaları, 542-543, 543k, 543ş
  replikasyonu, 541-542, 542k, 542ş
  tarihçesi, 541
  yapısı, 541-542, 542k, 542ş
PPDs (saflaştırılmış protein türevleri), mikobakterilerin, 277, 287
P-PURPLE-POZİTİF mnemonik, 10
Prazikuantel, 819-820, 820ş
  Diphyllobothrium latum enfeksiyonları için, 885
  Dipylidium caninum için, 891
  domuz tenyası için, 882
  fasiyoliyaz için, 872
  Hymenolepis diminuta için, 890
  Hymenolepis nana için, 891
  paragonimiyaz için, 876
  Opisthorchis sinensis enfeksiyonları için, 875
  şistosomiyaz için, 879, 880
  Taenia saginata için, 884
  Taenia solium için, 882
Predendritik hücreler, 91t
Presipitasyon teknikleri, serolojik tanıda, 169-170, 171ş
Prevotella
  fizyolojisi, 399, 401
  laboratuvar tanısı, 403, 403ş
  oluşturduğu hastalıklar, 401-403, 403ş
  önemli türleri, 400k, 400t
Prickle hücreleri, insan papillomavirüsün, 503-504

Primakin, 798-799, 837
Primaz, DNA replikasyonunda, 30
Primerler, PCR için, 167, 167ş
Prionların, 474, 661-665
  fizyolojisi, 661-662, 662t
  keşfi, 661
  laboratuvar tanısı, 664
  oluşturduğu hastalıklar, 661, 662k
    klinik özellikleri, 664, 664k
    epidemiyolojisi, 662-664, 663k
    tedavisi, 664-665
  patojenite mekanizmaları, 662, 662k, 663ş
  yapısı, 661-662, 662t
  virüslere karşı, 662t
Problar, DNA, 165-168, 166ş, 167ş
Prodromu
  influenzanın, 589
  rabiesin, 596
  viral enfeksiyonların, 467, 473
Proglottidler, sestodların, 881.Ayrıca bakınız spesifik sestodlar.
Progresif multifokal lökoensefalopati, 506
Prokapsidler, 43, 44ş
Prokaryotlar, 4
  gen değişiminde, 33-34, 33ş, 34ş
  ökaryotlara karşı, 9, 10ş, 11t
Proktit, *Chlamydia trachomatis*, 446
Promastigotlar, *Leishmania*'nın, 845, 847ş
Promoterler, gen transkripsiyonunda, 26-27
Properdin yolağı, kompleman activasyonunun, 106-107, 106ş, 125
Propionibacterium, 392k, 392ş, 393t, 395, 395ş
Proserkoid larva, *Diphyllobothrium latum*'un, 884
Prostaglandinler, inflamasyonda, 129, 129t
Prostetik eklemler, stafilokokkal enfeksiyonları, 220
Proteaz inhibitörleri, 486, 638k, 639
Proteaz(ları), parazitlerin, 799
Protein A, stafilokokların, 211
Protein kinaz R, 133
Protein kinaz(lar), hepatit B virüsünün, 649
Protein(lerin)
  laboratuvarda saptanması, 168, 168t
  sentezi, 27, 29ş
    inhibe eden antibiyotikler, 201t, 202ş, 204-207, 205t
    inhibitörleri, 817
  viral, antiviral hedef olarak, 482
Proteolitik aktivite, enterokokların, 243
Proteozomlar, 117
Proteus mirabilis, 313-314
Protomerler, virionlarda, 43, 44ş
Proton pompa inhibitöleri, *Helicobacter pylori* enfeksiyonları için, 442
Protoplast, 12
Protoskoleksler, *Echinococcus granulosus*'un, 887
Prototekoz, 776t, 780-781, 780ş
Prototheca wickerhamii, 780-781, 776t, 780ş
Prototheca zopfii, 780-781, 776t
Protozoa
  antiprotozoal ajanlar için, 815t, 816-818
  bulaşması, 70t
Protozoa *(devamı)*
  dağılımı, 70t
  fizyolojisi, 66, 67t, 68, 69, 71
  intestinal ve ürogenital, 821-834
    amipler, 821-824
    flagellalılar, 824-827
    mikrosporidya, 832-833, 833ş
    silialılar, 827-828
    sporozoa, 828-832
  kan ve doku, 835-852, 836k
    Babesia, 840-841
    Leishmania, 845-848
    Plasmodium, 835-839
    Sarcocystis lindemanni, 844
    serbest-yaşayan amipler, 803, 844-845
    Toxoplazma gondii, 841-844
    tripanozomalar, 848-852
  önemi, 66t
  replikasyonu, 67t, 69, 71
Provirüs, retrovirüslerin, 631
PrP proteinler, 661-662, 662t, 663ş
Prusiner, Stanley, 661
Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum), 770, 770ş
Pseudomonas aeruginosa, 334k, 338k
  epidemiyolojisi, 335-336
  fizyolojisi, 333, 334ş
  ilaç direnci, 335
  laboratuvar tanısı, 337-338, 337ş
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 336-337, 336ş
    tedavisi, 338
  patojenite mekanizmaları, 333, 335
  toksinleri, 335
  yapısı, 333, 334ş, 335ş
Pseudomonas, 333, 334k
  epidemiyolojisi, 335-336
  fizyolojisi, 333, 334ş
  laboratuvar tanısı, 337-338, 337ş
  oluşturduğu hastalıklar
    klinik özellikleri, 336-337, 336ş
    tedavisi, 338
  önemli türleri, 334k
  patojenite mekanizmaları, 333, 335
  yapısı, 333, 334ş, 335ş
Psittakoz, 442k, 442t, 448-449, 448ş
Psödoapandisit, *Yersinia enterocolitica*, 313
Psödohif, 57, 59ş, 752, 754ş
Psödomembran formasyonu, difteride, 263-264, 264ş
Psödopodlar, amiplerin, 821
Psödotipler, viral replikasyonda, 55
Pubik bit, 907, 907ş
Pulsed-field elektroforez, 165
Purpura fulminans, toksik şok sendromunda, 218
Pus, 129
Pyrenochaeta, 729
Pythium insidiosum, 776t, 781-782, 781ş

Q ateşi, 438-440
Quartan (malaryal) malarya, 838
Quellung reaksiyonu, *Streptococcus pneumoniae*, 241
Quorum sensing, 27-28
Quotidian malarya, 839
RA-1 parvovirüs, 547
Rabditiform larva
  kancalı kurtların, 859
  Strongyloides stercoralis'in, 860, 860ş
Rabdovirüsler.*Ayrıca bakınız* Rabies virüs.
  aile üyeleri, 593
  fizyolojisi, 593, 594k, 594ş
  immün cevap, 595
  ortak özellikleri, 594k
  patojenite mekanizmaları, 593-595, 594k
  replikasyonu, 593
  yapısı, 593, 594k, 594ş
Rabies virüs, 593-597
  aşıları, 149, 597
  epidemiyolojisi, 595-596, 595ş
  fizyolojisi, 593, 594k, 594ş
  immün cevap, 595
  kaynaklı hastalık, 596-597, 596t
  laboratuvar tanısı, 491ş, 596-597
  patojenite mekanizmaları, 593-595, 594k
  replikasyonu, 593
  yapısı, 593, 594k, 594ş
Radyasyon, sterilizasyon için, 79
Radyoimmünoassay, 172
Rapid Plazma Reagin Testi, 409
Rash, viral enfeksiyonlarda, 670, 670t
Reaktif artrit, *Campylobacter* enfeksiyonlarında, 326, 327
Real-time polimeraz zincir reaksiyonu, virüsler için, 494
Reduvidler, tripanozom taşınmasında, 850-852, 851ş
Refraktif indeksi, mikroskobun, 157
Regan-Lowe kömür besiyeri, *Bordetella* için, 355
Reiter sendromu, 445
Rekombinasyon
  bakteriyel, 33, 36, 37ş
  immünoglobulinlerin, 103, 104ş
  viral, 55
Renksizleştirici, Gram boyama için, 10
Reoviridae, 601, 602t
  ortak özellikleri, 602k
  tıbbi önemi olanlar, 602
Reovirüslerin, 601-608
  gen ürünleri, 603t
  memeli (ortoreovirüsler), 603-605
  replikasyonu, 52, 601-603, 604ş
  yapısı, 601, 602k, 602ş, 603ş, 603t
Replikasyon
  DNA, bakterilerde, 29-31, 31ş
  mantarların, 57-60, 59ş, 60ş, 61t
  virüslerin. *Bakınız* Virüs(ler), replikasyonu.
Reseptör(ler)
  antagonistleri, 479
  viral, 46-47, 47t, 554
Resikuimod, 482
Respiratuar sinsityal virüs, 579-581, 580k, 580t
Retikülat cisimleri
  Chlamydiaceae'nın, 441
  Ehrlichia'nın, 435
Retinit, sitomegalovirüsün, 536

Retrovirüsler, 627-643.*Ayrıca bakınız* İnsan immün yetmezlik virüsü.
alt aileleri, 627, 628t
basit, 629
benzersiz özellikleri, 629k
endojen, 642
genomu, 628-629, 629ş, 630t
kompleksi, 629
onkojenik, 641, 641t, 642t
sınıflaması, 628t
replikasyonu, 52, 630-632, 630ş-632ş, 630t
tarihçesi, 627
yapısı, 628-629, 628ş, 629ş
Rev proteini, HIV'in, 631
Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu, 167, 494
Revers transkriptaz
antiviral hedef olarak, 481-482, 481ş
igenetik mühendisliğinde, 37
hepatit B virüsünün, 648-650
retrovirüslerin, 628, 629k, 630-631
viral replikasyonda, 52
Rex proteini, insan T-hücreli lenfotropik virüsünün, 631
Rezervuarlar
Alphavirüsler için, 614, 615ş
Anaplazma için, 436
Bunyaviridae için, 622, 622t
Ehrlichia için, 436
Flavivirüsler için, 614, 615ş
Leptospira için, 417
Rickettsia için, 427-429, 428ş
Virüsler için, 475
Rhinocladiella, 727
Rhinosporidium seeberi, 776t, 777, 777t, 782-783, 783ş
Rhipicephalus, 902
Rhizomucor, 767-768
Rhizopus, 767-768, 767ş
Rhodococcus, 270k, 273-274, 274ş
Rhodotorula, 763
RIA (radyoimmünoassay), 172
Ribavirin, 480, 482, 485
arenavirüs enfeksiyonları için, 626
Borna hastalığı virüs enfeksiyonları için, 599
respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonları için, 581
Ribotiplendirme, bakteriyel sınıflandırmada, 10
Ribozim, hepatit D virüsünün, 657
Ribozomlar, bakteriyel, 11
Rickettsia , 458t. *Ayrıca bakınız* bireysel organizmalar.
epidemiyolojisi, 427, 428ş, 428t
fizyolojisi, 427-428, 428ş
önemli türleri, 427, 428k
yapısı, 427-428, 428ş
Rickettsia akari, 428k, 428ş, 428t, 431
Rickettsia prowazekii, 428k, 428ş, 428t, 431-432, 432k
Rickettsia rickettsii, 428-431, 428k, 428ş, 428t, 429k
epidemiyolojisi, 429, 429ş
immün cevap, 428-429
oluşturduğu hastalıklar, 429-431, 429ş, 430t
patojenite mekanizmaları, 428-429
Rickettsia typhi, 428k, 428ş, 428t, 432-433
Rickettsiaceae, 427
Rickettsialpoks, 430t, 431
Rifabutin, 207
Rifampin, 207
Bartonelloz için, 373
Bruselloz için, 363
Coxiella burnetii enfeksiyonları için, 439
erlişiyoz, 437
Mycobacterium avium enfeksiyonlar, 289
tüberküloz, 289
Rifampisin, lepra için, 289
Rift Vadisi ateş virüsü, 623, 624
Rigorlar, malaryada, 836
Rimantadin, 479-480, 485ş, 486, 584, 590
Rinosporidiyoz, 776t, 782-783, 783ş
Rinovirüsler, 561-563, 562k
Risus sardonikus, tetanoz, 382, 383ş
Ritonavir, 482, 486
Ritter hastalığı, 215-216, 216ş
Rizoidler, 59, 767, 767ş
Rmp proteinleri, *Neisseria'nın*, 293
RNA polimerazlar
DNA-bağımlı, 26-27
retrovirüslerin, 627
RNA-bağımlı, viral replikasyonda, 51, 51k
viral replikasyonda, 49, 49ş
RNA virüsleri. *Bakınız* Virüs(ler), RNA.
RNA
çift-sarmal, interferon indüksiyonunda, 132-133, 133ş
mesajcı, gen transkripsiyonunda, 26-27, 28ş
sentezi, antiviral hedef olarak, 480
Romana belirtisi, 909
Romatizmal ateş, 231, 233
Roseola, 537-538, 538k, 538ş
Roseolovirüs, 537-538, 538k, 538ş
Rotavirüsler
aşıları, 149
gen ürünleri, 604t
oluşturduğu hastalıklar, 601
replikasyonu, 601-603, 604ş
yapısı, 601, 602k, 602ş, 603ş, 603t
Rothia mucilaginosa, 262k, 266, 266t
Rous sarcoma virüs, 627
Rozet şizont, *Plasmodium malariae*, 838
Rubella virüs, 617-620
aşısı, 152
epidemiyolojisi, 618, 618ş
immün cevap, 617-618
laboratuvar tanısı, 619
oluşturduğu hastalıklar
klinik özellikleri, 618-619, 619ş
konjenital, 617-619, 617ş
aşıları, 619-620, 620ş
patojenite mekanizmaları, 617, 617ş
yapısı, 617
Runyon sınıflaması, mikobakterilerin, 277-278

S proteini, *Campylobacter fetus'*un, 327
Sabin, Albert, 152, 560
Sabin-Feldman boya testi, *Toxoplazma gondii* için, 842
Sabouraud dekstroz agar, 162
Saç, fungal enfeksiyonları, 60, 62, 62t, 715-718, 716ş, 717ş
Saçkıran. *Bakınız* Dermatofitozlar.
Saçlı lökoplaki, 531, 533
Saflaştırılmış protein türevleri (PPDs), mikobakterilerin, 277, 287
Safra erime testi, 241
Safra kesesi, şistozomiyaz, 879-880
Safra tuz testi, Enterobacteriaceae, 301
Safranin, 10
Sakal, tinea enfeksiyonları, 718, 719t, 723ş
Saksenaea, 767-768
Sakuinavir, 482, 486
Salgınlar, viral enfeksiyonların, 476-477
Salk, Jonas, 560
Salmonella Choleraesuis, 307, 308k, 309
Salmonella Paratyphi, 308-309, 308k
Salmonella Typhi, 302ş, 307-309, 308k
Salmonella Typhimurium, 19ş, 307, 308k
Salmonella, 307-309, 308k
epidemiyolojisi, 308-309
ilaç direnci, 315
oluşturduğu hastalıklar, 309
patojenite mekanizmaları, 308
Salyangozlar, *Opisthorchis sinensis* vektörü gibi, 874, 874ş
Saproblar, 57
Sarcocystis, 811, 844
Sarcoptes scabiei, 899-900
Sarı ateş, 616-617, 619k
Sarılık, hepatit A, 648
Sarkom virüsleri, 641, 641t
Sarkom, Kaposi, 538, 638
SARS (ciddi akut respiratuar sendromu), 565-567
Scarlet ateşi, *Streptococcus pyogenes*, 229
Scedosporium, 729, 770
Schistosoma haematobium, 876, 878ş, 879-880
Schistosoma japonicum, 878ş, 879
Schistosoma mansoni, 876-879, 877ş
Schleiferella, 392k
Schüffner noktaları
*Plasmodium ovale'*de, 837
*Plasmodium vivax'*da, 835, 836ş
Scolopendra, 893
Scopulariopsis, 724, 770-771
Scrapie, 661, 662t
Scrub tifus, 427, 428ş, 428t, 430t, 433
Scytalidium, onikomikozda, 724
*sec*A geni, mikobakterilerin, 287-288
Secretuvar immünoglobulin A, 103
Sefalik tetanoz, 382
Sefalosporinler
Haemophilus influenzae enfeksiyonları için, 348-349
spektrumu, 202-203, 202t
Sefamisinler 202-203, 202t
Seftriakson
Neisseria gonorrhoeae enfeksiyonları için, 299
Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları için, 241
Sefuroksim, *Borrelia* enfeksiyonları için, 416
Segmente nötrofiller, 92

Sekresyon sistemleri, hücre duvarının, 14-15, 182. *Ayrıca bakınız* Type III sekresyon sistemi.
Sekretuvar komponent, 103
Seks pilisi (F pili), 16, 35
Selektif kültür besiyeri, 162t, 163
Selülit
Clostridium perfringens, 379
Haemophilus influenzae, 347
Pasteurella, 349
Streptococcus pyogenes, 230
Semliki ormanı virüsü, 612§
Sepsis, 131, 460t
Septalı hif, 57, 59§
Septik artrit, stafilokokkal, 219-220
Septik şok, histoplazmozda, 745
Septisemi
Clostridium perfringens, 381
Erysipelothrix rhusiopathiae, 259
Escherichia coli, 307
Lactobacillus, 396
Neisseria gonorrhoeae, 295-296
Salmonella, 309
tanıtımı, 189
Vibrio vulnificus, 321
Septisemi, 189
Septum formasyonu, hücre bölünmesinde, 20, 20§
Serbest yaşayan amipler, 844-845, 844§
Serbestleştirme, viral replikasyonda, 54
Serebral paragonimiyaz, 875-876
Serebral sıtma, 839
Sereolizin, 251
Serin proteazları
hücre duvar sentezinde, 199
Pseudomonas aeruginosa'nın, 335
stafilokokkal haşlanmış deri sendromunda, 213
Serkariyal dermatit, 880
Serokonversiyon
bakteriyel enfeksiyonlarda, 174
viral enfeksiyonlarda, 495
Serolojik tanı, 169-175
antikorlar için, 169
immün testler için
antikor ve çözünebilir antijen, 171-174, 173§, 174k, 174§
hücre-ilişkili antijen, 170-172, 172§, 173§
metodları, 169-170, 171§
seroloji, 174-175, 174k
Serozal makrofajlar, 95
Serratia, 314
Servikofasiyal aktinomikoz, 393-394, 394§
Serviks
displazisi, 501, 503, 503§
kanseri, 500, 502§, 503, 503§
mikrobiyal florası, 76, 76k
Servisit, *Chlamydia trachomatis*, 445, 445§
Seskuiterpenler, parazitik hastalıklar için, 818
Sessiz mutasyonlar, 32
Sestodlar, 881-891
bulaşması, 71t
Diphyllobothrium latum, 884-886, 885§
Dipylidium caninum, 890-891, 890§
Sestodlar *(devamı)*
dağılımı 71t
Echinococcus granulosus, 886-887, 886§
Echinococcus multilocularis, 888-889, 888§
fizyolojisi, 49t, 883t
Hymenolepis diminuta, 890, 890§
Hymenolepis nana, 889-890, 889§
sistiserkoz etkeni, 882-883, 883§
sparganoz etkeni olanlar, 886
Taenia saginata, 884, 884§
Taenia solium, 881-883, 882§, 883§
tıbbi önemi olanlar, 882t
Setilpridinium klorid, dezenfeksiyon için, 83
Sfingomyelinaz C, 213
Shell şisesi, 494
Shiga toksin
Escherichia coli'nin, 307
Shigella'nın, 310
Shigella, 309-311, 310k, 315
Shwartzman reaksiyonu, 15
Sıcaklık, duyarlı mutasyonlar, 32, 54
sınırlayıcı enzimler, genetik mühendisliğinde, 36, 37t
sınırlayıcı fragman uzunluk polimorfizmi, 165, 166§
Sıtma
benign tertian (ovale), 837
bulaşması, 835
malign tertian (falciparum), 839
quartan (malarial), 838
serebral, 839
vivax, 836
Sıvı dilüsyon testleri, 194, 198
Sideroforlar, Enterobacteriaceae'nın, 303
Sidofovir, 484
cytomegalovirus enfeksiyonları için, 537
Herpes simpleks virüs enfeksiyonları için, 525
human papillomavirus enfeksiyonları için, 504
smallpox, 545
Siferoplastlar, 15
Siferüller
Coccidioides immitis'in, 741, 741§, 742§
Emmonsia'nın, 775, 776-777, 776§
mantarların, 777t
Sifiliz, 405
endemik (bejel), 405, 410-411
epidemiyolojisi, 406-407
fazları, 405-406, 407§
konjenital, 408
laboratuvar tanısı, 408-410, 408t, 410k
primer, 407-408
sekonder, 408
tarihçesi, 407
tersiyer, 408
tedavisi, 410
Sigma faktörü, gen ekspresyonunda, 27
Sigmoidoskopik materyal, toplanması, 808
Siğiller, 499, 501-502, 503§, 504
Siklopiazonik asid, 787t, 790
Siklops (Cyclops), 896-897
Siklosporin, 204
Silvatik veba, 312
Simbiyontlar, 57
Simian immün yetmezlik virüsü, 635
Simian polyomavirüs, 505-506
Sindbis virüs, 611
Sinekler
at, 905
geyik, 905
hastalık taşınması, *Mansonella*, 866
kum, 904
mango, 905
muskoid, 905-906
siyah, 904-905, 905§
tsetse, 905-906, 906§
Sinekler, 907-908, 908§
chigoe, 908
hastalık taşınması
Bartonella, 371
Rickettsia, 432
Sinerjizm
antibiyotiklerin, 200k
antifungal ajanların, 709
Sinir sistemi.*Ayrıca bakınız* Merkezi sinir sistemi.
Borna hastalığı virüs işgali, 599
herpes simpleks virüs işgali, 520-523, 521k
varicella-zoster virüs latensi, 527, 528, 528§
Sinoviyal A hücreleri, 92, 95
Sinoviyal sıvı, örnek toplanması, 192
Sinsitya
respiratuar sinsityal virüs, 579-580
iviral replikasyonda, 48, 54, 470, 490-491, 491§, 520
Sinüsler
örnek toplanması, 190t, 192
zigomikozun, 768
Sinüzit
Chlamydophila pneumoniae, 447
Haemophilus influenzae, 347
Streptococcus pneumoniae, 240
Siper ateşi, 371-373, 372k
Siprofloksasin, 207
Aeromonas enfeksiyonları için, 323
Bacillus cereus enfeksiyonları için, 252
Siroz, hepatit C, 656
Sistiserkoz, 882-883, 883§
Sistronlar, 26
Sitokin fırtınası, 182-183
Sitokin(ler), 87, 127-128, 128k
akut-faz, 183
fagositoz, 126, 127§
filovirus enfeksiyonları, 598
influenza, 586
kızamık, 574
patolojik etki, 130-131
üretimi, 119-121, 120§, 121t
reseptörler, 114
T-hücre regülasyonu, 114, 115t, 119§
tüberkülozda, 279
Sitokrom oksidaz, *Pseudomonas*, 333
Sitolitik toksinler, 182
Sitolizin, enterokoklar, 243
Sitoloji, viral enfeksiyonlarda, 490-491, 491§
Sitomegalik İnklüzyon hastalığı, 535, 536, 536§
Sitopatolojik etki, virüsler, 469-471, 469k, 469t, 470t, 471§, 489-493, 491§-493§, 492k

Sitoplazma, yapıları, 11, 13ş, 13t
Sitoplazmik membran, 11, 212
Sitotoksik enzimler, of anaerobik bakteriler, 401
Sitotoksin-ilişkili gen, *Helicobacter pylori*, 330
Sitotoksinler
Clostridium difficile, 386-387
Entamoeba histolytica, 821
Helicobacter pylori, 330
Sitreoviridin, 787t, 790
Sitrinin, 788
Sivri sinekler
epidemiyolojisi, 904
fizyolojisi, 903-904
hastalık taşınmasında, 904
arbovirus, 612-617, 614ş, 615ş
Brugia malayi, 863-865
Wuchereria bancrofti, 863-865
Siyah şişe sineği, 906
Skoleks, sestodların, 881. *Ayrıca bakınız spesifik sestodlar.*
Slaytlar, parazit muayenesi için, 808
Slim hastalığı, 638
Slime tabakası, 15-16, 185, 209-210, 212
Sodyum stiboglukonat, 798, 848
Soğuk aglutinin testi, *Mycoplasma*, 424
Soğuk algınlığı, 668, 669t
coronavirus, 565
coxsackievirus, 559-560
echovirus, 559-560
human metapneumovirus, 581
parainfluenza virus, 577-578, 577k
respiratory syncytial virus, 580-581
rhinovirus, 561-563, 562k
Sokan artropodlar
akrepler, 899, 899ş
böcekler, 909
Solunum yolu enfeksiyonları. *Ayrıca bakınız* Pnömoni.
adenovirüs, 513-514
adiospiromikoz, 776
anaerobik, 401
Ascaris lumbricoides, 855
Aspergillus, 765-766
bakteriyel, 459t
Blastomyces dermatitidis, 736, 738
Chlamydophila psittaci, 448-449, 448ş
Coccidioides immitis, 742
Corynebacterium diphtheriae, 263-264
Cryptococcus neoformans, 761
ekinokokkoz, 887-888
Eikenella corrodens, 300
Emmonsia, 776
fungal, 791t
Haemophilus influenzae, 347
hantavirüs, 622-623
Histoplazma capsulatum, 745
insan metapnömovirüs, 581
influenza virüs, 486, 583, 588-590, 589t, 590k
kızamık virüsü, 617-619, 617ş-619ş
Koronavirüs, 565-567
ortoreovirüs, 604
Paracoccidioides brasiliensis, 747
Solunum yolu enfeksiyonları *(devamı)*
Paragonimus westermani, 875-876
parainfluenza virüsler, 577-578, 577k
Penicillium marneffei, 748
Pseudomonas aeruginosa, 336
respiratuar sinsityal virüs, 579-581, 580k, 580t
rinovirüs, 561-563, 562k
viral, 667-669, 669t
zigomikozun, 768
Solunum yolu
bakteriyel giriş, 181
savunma bariyerler, 123, 124ş
mikrobiyal florası, 74-75, 74k
etkileyen parazitler, 913t
örnek toplanması, 190t, 192, 490t, 692t
Somatik mutasyon, immünoglobulinlerin, 103, 105
Sorbitol-içeren MacConkey agar, Enterobacteriaceae için, 314
Sordarinler, 709
SOS cevabı, DNA tamirinde, 33
Southern blot test
bakteriler, 166-167
virüsler, 494
Sparganoz, 886
Sparganum, *Diphyllobothrium latum'un*, 884
Spasmojenler, 140
Spastik paralizi, tetanozda, 382-383, 383ş
Spesifik çözünebilir maddeler, *Streptococcus pneumoniae*, 239
Spesifik granüller, 92
Spiramisin
kriptosporidiyoz için, 830
parazitik hastalıklar için, 817
toksoplazmoz için, 843
Spiroketler
önemli türleri, 405, 406k, 406t
tespiti, 196t
Splenik marjinal dendritik hücreler, 109
Splenomegali, Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarında, 531
Sporanjiya, 58-59
Prototheca'nın, 780, 780ş
Rhinosporidium seeberi'nin, 782, 783ş
Sporanjiyoforlar, 59, 767, 767ş
Sporanjiyosporlar, 58-59
Sporanjiyum, *Chlorella'nın*, 778
Sporlar
Bacillus anthracis'in, 249-251
bakterilerin, 20-21, 21ş
Clostridium perfringens'in, 377-378
mantarların, 58-59
microsporidia'nın, 833, 833ş
Sporogoni, mikrosporidia'da, 832
Sporokistler, *Cyclospora'nın*, 831, 831ş
Sporothrix schenckii, 725-727, 726t, 727ş, 728ş
Sporozoa, 67t, 68, 828-832
Sporozoitler
Cyclospora'nın, 831, 831ş
Plasmodium'un, 835, 838, 838ş
Sporulasyon, 31
Spumavirinae, 627, 628t
St. Louis ensefalit virüsü, 616
Stafilokokkal hastalık, 210k, 215-221
ampiyem, 219
bakteriyemi, 219
endokardit, 219-220
epidemiyolojisi, 214-215
gıda zehirlenmesi, 216-217
haşlanmış deri sendromu, 213, 215-216, 216ş
katater-ilişkili, 220
kutanöz, 218-219, 218ş, 219ş
laboratuvar tanısı, 221-222, 221ş
osteomyelit, 219-220
önlenmesi, 222-223
patogenezi, 212-214, 212t
pnömoni, 219
prostetik eklem, 220
şant-ilişkili, 220
septik artrit, 219-220
toksik şok sendromu, 217-218, 218ş
tedavisi, 222-223, 222ş
üriner sistem, 220-221
Stafilokoklar, 209-223
antikorları, 222
enfektif dozu, 222
enzimleri, 210, 212t, 214
epidemiyolojisi, 214-215
fizyolojisi, 209-212, 210k-212k, 210ş
koagülaz-negatif, 209, 211k, 212k, 215k
kültürü, 221, 221ş
oluşturduğu hastalıklar. *Bakınız* Stafilokokkal hastalıklar.
savunmaları, 212
önemli türleri, 209, 210k
yapısı, 209-212, 210ş
toksinleri, 213-214
Stafilolokinaz, 214
Staphylococcus aureus, 211k, 215k
enzimleri, 214
epidemiyolojisi, 210k, 214-215
fizyolojisi, 209-212, 210k
ilaç direnci, 222, 222ş
laboratuvar tanısı, 221-222, 221ş
metisilin-direnci, 209, 210, 210t, 214-215, 219
oluşturduğu hastalıklar, 211k
klinik özellikleri, 215-220, 215k, 216ş, 218ş, 219ş
tedavisi, 222-223, 222ş
patojenitesi, 212-214, 212k
peptidoglikanı, 14ş
toksinleri, 212k, 213-214
vankomisin-direnci, 36, 37ş
virülans faktörleri, 211k, 212-214, 212k, 212t
yapısı, 209-212, 210k
Staphylococcus capitis, 209
Staphylococcus epidermidis, 209, 210k, 210t, 220
Staphylococcus haemolyticus, 209
Staphylococcus hominis, 209
Staphylococcus lugdunensis, 209, 210k, 210t, 220, 220k
Staphylococcus saprophyticus, 209, 210k, 210t, 220
STARI (güney kene-ilişkili raş hastalığı), 414

Staşibotiryotoksikoz, 787t, 789-790
Stavudin, 485
Stenotrophomonas, 334k, 338k, 339
Sterilizasyon
  hareket mekanizmaları, 81-83
  metodları, 79, 80t
  tanımı, 80k
Steroller, *Mycoplazma'nın*, 421
Stomoxys calcitrans, 905-906
Streptobacillus moniliformis, 372k, 374-375, 374ş
Streptococcus agalactiae, 233-236, 233k
  epidemiyolojisi, 234
  fizyolojisi, 234
  kaçma hareketleri, 234
  laboratuvar tanısı, 235, 235ş
  oluşturduğu hastalıklar, 226k
    klinik özellikleri, 234-235
    tedavisi, 236
  patojenite mekanizmaları, 234
  yapısı, 234
Streptococcus anginosus grup, 236, 236ş, 237t
Streptococcus bovis, 237t
Streptococcus constellatus, 236
Streptococcus dysgalactiae, 236, 236ş
Streptococcus intermedius, 236
Streptococcus mitis, 237, 237ş, 237t
Streptococcus mutans, 16, 237t
Streptococcus pneumoniae, 237-242, 238k, 241
  aşıları, 241-242
  epidemiyolojisi, 239-240
  fizyolojisi, 237-238
  kaçma hareketleri, 239
  laboratuvar tanısı, 241
  oluşturduğu hastalıklar, 226k
    klinik özellikleri, 240-241, 240ş
    tedavisi, 241-242
  patojenite mekanizmaları, 239-240
  yapısı, 237-238, 238ş
Streptococcus pyogenes, 225-233
  epidemiyolojisi, 226k, 229
  fizyolojisi, 225-227
  kaçma hareketleri, 228
  oluşturduğu hastalıklar, 225, 226k, 229-232, 230ş
    laboratuvar tanısı, 232-233, 232t
    önlenmesi, 233
    tedavisi, 233
  patojenite mekanizmaları, 227-229
  toksinleri, 228-229
  yapısı, 225-227, 228ş
Streptococcus salivarius, 237t
Streptograminler, 205t, 207
Streptokinazlar, 229
Streptokokkal piyojenik ekzotoksinler, 228
Streptokoklar, 225-242
  beta-hemolitik, 236.*Ayrıca bakınız Streptococcus agalactiae.*
  grup A. *Bakınız Streptococcus pyogenes.*
  grup B. *Bakınız Streptococcus agalactiae.*
  Lancefield sınıflandırması, 225
  oluşturduğu hastalıklar, 226k
  önemli türleri, 225, 226k
  sınıflandırması, 225
  viridans grup, 226k, 236-237, 237ş, 237t
Streptolizinler, 228-229
Streptomisin, 204-205, 205t
Strobila, sestodların, 881.*Ayrıca bakınız spesifik sestodlar.*
Strongyloides stercoralis, 860-862
  epidemiyolojisi, 860
  fizyolojisi, 860, 860ş
  laboratuvar tanısı, 860-861, 861ş
  oluşturduğu hastalıklar, 860-862
  yapısı, 860
  yaşam döngüsü, 860, 860ş
Struvid böbrek taşları, 266
Su çiçeği (varicella), 527-529, 527k, 527ş
Su kaynaklı hastalıklar, bakteriyel, 462t
Su pireleri (kopepodlar), 868-869, 868ş, 896-897
Subakut sklerozan panensefalit, 574, 576
Subkutanöz mikozlar, 62, 62t
Subunit aşılar, 152
Sulfadiazin, izosporiyaz, 829
Sulfonamidler, 208, 817
Superoksit dismutaz, *Nocardia'nın*, 270
Suramin, 802, 850
Sülfür granülleri, aktinomikozda, 393, 393ş, 394
Süngerimsi ensefalopati, 661-665
Süperantigenler, 131, 182-183, 185ş
Süperenfeksiyonlar
  hepatitte, 657, 657ş
  kızamıkta, 575
Syncephalastrum, 767-768

Şankr, *Treponema*, 405, 407ş
Şankroid, *Haemophilus ducreyi*, 346, 347
Şant enfeksiyonları, stafilokokkal, 220
Şeilit, *Candida*, 757
Şistozomiyaz, 876-879
Şistozomlar, 876-877, 877ş. *Ayrıca bakınız Şistozoma.*
Şizogoni
  Plasmodium'da, 835
  Sporozoa'da, 828
Şok, dengue ateşinde, 616

T antijenleri, polyomavirüsler, 504-505
T hücre(leri)
  aktivasyonu, 113-114, 113ş-115ş, 117-121, 119ş, 120ş
  antijen sunumu, 114-117, 116ş, 116t, 118ş
  antijen-spesifik cevabı, 134-135, 135k
  CD4 (yardımcı)
    bakteriyel enfeksiyonlarda, 129, 130ş
    fonksiyonu, 105, 113, 113ş, 119-121, 119ş, 120ş, 121t
    HIV durumuna karşı, 637-638
    hipersensitivite cevabında, 139t, 141, 141ş, 141t, 142ş
    viral enfeksiyonlarda, 134
  CD8 (sitotoksik veya süpresor)
    fonksiyonu, 113, 113ş, 121-122, 121ş
    viral enfeksiyonlarda, 134-135
  diferensiasyonu, 89, 90ş
  doğal öldürücü hibrid, 122, 128
  fonksiyonu, 96-97, 96t, 112-113, 112t, 113ş, 126t
T hücre(leri) *(devamı)*
  fungal immün cevapta, 136
  gelişimi, 112-113, 112k, 112ş
  gamma-delta, 128
  HIV tropizmi için, 632-634, 633k, 633ş, 634t
  immünoglobulin üretiminde, 104ş
  kemokinlerin, 89t
  sitokinlerin, 88t, 89t
  tipleri, 91t
  üzerindeki retrovirüs reseptörleri, 630
  viral cevabı, 472
  yetmezlik fonksiyonu, 144, 144t
  yüzey belirleyicileri, 93t, 96, 97ş
T proteinleri, polyomavirüslerin, 504-505
T. gondii serolojik profili, 842
T-2 toksin, 789-790
Taenia saginata, 884, 884ş
Taenia solium, 881-883, 882ş, 883ş
Takizoitler, *Toxoplazma gondii'nin*, 841
Taksonomi, mantarların, 57-60, 59ş, 60ş, 61t
Tanıma birimi, kompleman aktivasyonunda, 107
Tanısal Mikrobiyoloji, 5, 161-164, 162t.
  antimikrobiyal duyarlılık testleri, 194, 198
  bakteriyel hastalıklar için, 189-198
  kültür teknikleri, 161-164, 162t
  mikroskopi, 157-160, 158k, 159t-160t
  moleküler, 165-168, 166ş, 167ş, 168t
  örneklerin toplanması ve transportu, 189-194
  viral enfeksiyonlar için, 189-198
  saptama metodları, 194, 195t-198tm
  serolojik metodlar, 169-175
Tarayıcı elektron mikroskopları, 157
Taşıyıcı moleküller, haptenler için, 99
Taşıyıcılık
  Corynebacterium diphtheriae, 263
  Entamoeba histolytica, 822
  Mycoplasma, 422
  Neisseria gonorrhoeae, 295
  Neisseria meningitidis, 295
  Ureaplasma, 422
Tat proteini, HIV'in, 631
Tavşan ateşi (tularemia), 357-361, 358k, 358ş-360ş
Tax proteini, insan T-hücre lenfotropik virüsün, 631
T-bağımlı antijenler, 105
T-bağımsız antijenler, 99
Tegument
  helmintlerin, 68
  herpesvirüslerin, 517, 519ş
  virionların, 45
Teikoik asitler, 12-13, 17-18, 19ş
  stafilokokların, 211
  Streptococcus pneumoniae, 238
Tekli radyal immünodiffüzyon tekniği, 169-170
Teleomorflar, 58
Telitromisin, 206
Tenyalar (sestodlar)
  balık, 884-886, 885ş
  bağlı sparganoz, 886
  balkabağı yumurtası, 890-891, 890ş
  bulaşması, 71t
  cüce, 889-890, 889ş

Tenyalar (sestodlar) *(devamı)*
dağılımı, 71t
domuz, 881-883, 882ş, 883ş
Echinococcus granulosus, 886-887, 886ş
Echinococcus multilocularis, 888-889, 888ş
fizyolojisi, 67t
kemirgen, 890, 890ş
sığır, 884, 884ş
Teratojenik etkiler
rubella virüs, 618
virüsler, 674
Terbinafin, 708
kromoblastomikoz, 729
ömikotik miçetom, 730
pythium insidiosi, 782
Terörizm, için ajanlar
antraks, 249
botulinum toksin, 384
Brucella, 357
çiçek virüsü, 541
Francisella tularensis, 357
Tertian malarya
benign (ovale), 837
malignant, 839
Tetanolizin, 382
Tetanospazmin, 382
Tetanoz, 382-383, 383ş
Tetrahidropirimidinler, parazitik hastalıklar için, 819
Tetrasiklin(ler)
Borrelia enfeksiyonları için, 416
Hareket mekanizmaları, 205-206
Mycoplazma enfeksiyonları için, 424
Prototekoz için, 781
Rickettsia enfeksiyonları için, 432, 433
spektrumu, 205-206, 205t
Streptobacillus moniliformis enfeksiyonları için, 374
Sifiliz için, 410
T-hücre reseptörleri, 97, 112-114, 113ş-115ş, 213
Tırnak(lar)
kandidiyaz, 757t
mantar enfeksiyonları, 60, 62, 62t
tinea enfeksiyonları, 718, 719t, 721-722, 724, 724ş
Tifoid ateş, 307-309, 308k
Tifoidal tularemi, 359
Tifüs
endemik (murine), 430t, 432-433
epidemik, 430t, 431-432, 432k
skrub, 427, 428ş, 428t, 430t, 433
Tigesiklin, 206
Timidin kinaz, varicella-zoster virüsün, 526
Timpanosentez, 193
Timus, hücre farklılaşması, 89, 112, 112ş
Tinea barbae, 718, 719t, 723ş
Tinea capitis, 718, 719t, 720-721, 723ş
Tinea corporis, 718, 719t
Tinea cruris, 718, 719t, 720
Tinea enfeksiyonları. *Bakınız* Dermatofitler.
Tinea nigra, 716-717, 716ş, 717ş
Tinea pedis, 718, 719t, 720-721
Tinea unguium, 718, 719t, 721-722, 724, 724ş
Tinea versicolor, 715-716, 716ş
Tinidazol
giyardiyaz, 826
trişomoniyaz, 827
Tip III sekresyon sistemi, 14-15, 182
Enterobakteriacea'nın, 303
Shigella'nın, 310
Tirozin protein kinazları, T-hücre fonksiyonunda, 114
Titresi, antikor, 169, 174
Tiyabendazol, trişinoz için, 863
Tiyoglikolat broth, 162
Tobramisin, 204-205, 205t
Togavirüsler, 609, 610k, 610t
epidemiyolojisi, 614-615, 614k, 615ş
patojenite mekanizmaları, 613k
tokatlanmış yanak raşı, B19 parvovirüs enfeksiyonlarında, 549, 550ş
Toksik şok sendromu, 183
Stafilokokkal, 214, 217-218, 218ş
streptokokkal, 231
Toksin A, *Clostridium difficile*, 386-387
Toksin B, *Clostridium difficile*, 386-387
Toksin birlikte düzenlenmiş pilus, 317, 318
Toksin(ler)
A-B, 182, 183ş, 184t, 261, 318
akrep, 899
alfa, 213
anaerobik bakterilerin, 401
Bacillus anthracis'in, 247-248
Bacillus cereus'un, 251-252, 251k, 251t
bakteriyel, 182-184, 183ş, 184t, 185k, 185ş. *Ayrıca bakınız* Lipopolisakkarit (endotoksin, LPS).
beta, 213
Bordetella, 351-352, 353t
Clostridium botulinum, 384
Clostridium difficile, 386-387
Clostridium perfringens, 377-378
Clostridium tetani, 382
Corynebacterium diphtheriae, 261-262, 264-265
delta, 213
dimerik, 182, 183ş, 184t
Entamoeba histolytica, 821
Escherichia coli, 304t, 305t
eksfolyatif, 213
fungal, 785-790, 786ş, 787t
gamma, 213
Helicobacter pylori, 330
ısı-stabil, 217
Listeria monocytogenes, 255-256
Panton-Valentine, 213
parazitlerin, 798-799, 799t
oluşturulmuş, 182
Pseudomonas aeruginosa, 335
Shiga, 307, 310
stafilokoklar, 217
Staphylococcus aureus, 212k, 213-214
Streptococcus pyogenes, 228-229
Vibrio, 317-320, 319t
Toksoplazmoz, 841
klinik özellikleri, 842
laboratuvar tanısı, 842-843, 843ş
tedavisi, 843-844
Tolerans, 99, 118-119, 142
Toll-benzeri reseptörler, 95, 109, 110, 111t, 125
Tonsilit, viral, 668
Tonsiller, 90
Topikal ajanlar, antifungal, 701, 702t-703t, 708
Topoizomerazlar, DNA replikasyonunda, 30
Toraks, aktinomikozu, 394
Toxocara canis, 856-857
Toxocara cati, 856-857
Toxoplazma gondii, 841-844
epidemiyolojisi, 841-842
fizyolojisi, 841, 841ş
oluşturduğu hastalıklar, 841
klinik özellikleri, 842
laboratuvar tanısı, 842-843, 843ş
tedavisi, 843-844
yapısı, 841
yaşam döngüsü, 841ş
Trachipleistophora, 832-833
Trahom, 444-445
Trake, mikrobiyal florası, 74-75, 74k
Trakeal sitotoksin, *Bordetella'nın*, 352
Trakeobronşit
Mycoplazma pneumoniae, 422
Pseudomonas aeruginosa, 336
Transaldolazlar, metabolizmada, 26
Transdüksiyon, gen değişiminde, 34, 35ş, 36
Transferrin, *Neisseria* bağlayıcı, 293
Transformasyon proteinleri, polyomavirüslerin, 504
Transformasyon
hücrelerin, onkojenik virüslerin içinde, 471, 471ş
gen değişiminde, 34, 35ş
Transforme edici büyüme faktörü-β, immünoglobulin cevabında, 105, 105ş
Transfüzyonlarla
taşınan Creutzfeldt-Jakob hastalığı, 664
taşınan sitomegalovirüs, 536
yayılan virüs, 673, 673k
Transglikolazlar, peptidoglikan sentezinde, 17, 18ş
Transkapsidasyon, 55
Transketolazlar, metabolizmada, 2
Transkripsiyon, gen, 26-27, 28ş
Transkripsiyon-temelli amplifikasyon, virüsler için, 494
Transkriptaz, influenza virüsün, 583-584
Translasyon
gen, 27
viral modifikasyon sonrası, 53
Transmisyon elektron mikroskopları, 157
Transpeptidasyon, 17, 18ş, 27
Transplantasyon
B19 parvovirüs enfeksiyonunda, 549
greft rejeksiyonunda, 139
immünosüpresif tedavi için, 143
sitomegalovirüs taşınmasında, 536
viral enfeksiyonlarda, 673, 673k
Transpozonlar, 34, 34ş
Transversiyon, mutasyonda, 32
Treg hücreleri, 113, 121
Trematodlar (parazitler), 871-880
bulaşması, 71t
dağılımı, 71t

Trematodlar (parazitler) *(devamı)*
Fasciola hepatica, 872-873, 873§
Fasciolopsis buski, 871-872, 872§, 873§
fizyolojisi, 67t
Opisthorchis sinensis, 874-875, 874§, 875§
Paragonimus westermani, 875-876, 875§, 876§
şistozomlar, 876-880
tıbbi olarak anlamlı, 871, 872t
Treponema carateum, 405, 406k, 410
Treponema pallidum partikül aglütinasyon testi, 409
Treponema, 405-411, 406k
epidemiyolojisi, 406-407
fizyolojisi, 405
immün cevap, 405-406
laboratuvar tanısı, 408-410, 408t, 410k
nonveneryal, 410-411, 410§
oluşturduğu hastalıklar, 405, 406k
klinik özellikleri, 407-408, 407§
tedavisi, 410
patojenite mekanizmaları, 405-406, 407§
yapısı, 405
Treponemal testler, sifiliz için, 408k, 409-410
Triatomidler, 850-852, 851§, 908-909, 908§
Triazoller, 702t
Trichinella britovi, 862
Trichinella pseudospiralis, 862
Trichinella spiralis, 862-863, 862§
Trichoderma longibrachiatum, 770
Trichoderma, 770, 789-790
Trichomonas vaginalis, 826-827, 827§
Trichophyton , 718, 719t, 720-721, 720t, 721t, 722§. *Ayrıca bakınız* Dermatofitler.
Trichuris trichiura, 857-858, 858§
Triflorotimidin, 482, 485
Trifluridin, herpes simpleks virüs enfeksiyonları için, 525
Trikarboksilik asit döngüsü, 25-26, 25§, 26§
Triklabendazol
paragonimiyaz için, 876
parazitik hastalıklar için, 819
Triklozan, antisepsi için, 81, 82k
Trikothecenes, 787t, 789-790
Trikrom boya, 158, 159t
Trimetoprim, 208, 817
Trimetoprim-sulfametoksazol
izosporiyaz için, 829
parazitik hastalıklar için, 817
pnömosistoz için, 773
siklosporidiyoz için, 831-832
Stafilokokkal enfeksiyonlar için, 222
Stenotrophomonas enfeksiyonları için, 222
toksoplazmoz için, 843
Tripanozomalar
oluşturduğu hastalıklar, 848-849, 848t
yaşam siklusu, 849§
Tripanozomiyaz
Afrika, 848-850, 849§
Amerika, 848-852, 851§
Tripomastigotlar
Trypanosoma brucei'nin, 849
Trypanosoma cruzi'nin, 850-851
Triptofan operon, ekspresyonu, 29, 30§
Trismus, tetanozda, 382, 383§
Trofositler, *Rhinosporidium seeberi*'nin, 782-783
Trofozoitler
ameboid, 845
Balantidium coli'nin, 827-828, 827§
Entamoeba histolytica'nın, 821-823, 822§, 823§
Giardia lamblia'nın, 825§
Plasmodium vivax'ın, 835, 836§
Toxoplazma gondii'nin, 841, 843
Trichomonas vaginalis'in, 826, 827§
Tromantadin, 480, 525
Trombikulid maytlar, 901
Tromboz, pythium insidiosum'da, 782
Tropheryma whippelii, 266
Tropikal spastik paraparezi, 641-642
Tropizim. *Bakınız* Doku tropizmi.
Truant florokrom metodu, mikobakteri için, 287, 287§
Trypanosoma brucei gambiense, 849-850, 849§
Trypanosoma brucei rhodesiense, 850
Trypanosoma cruzi, 850-852, 851§
Tsetse sinekleri, 848-850, 849§, 905-906, 906§
Tsukamurella, 270k, 274
Tularemi, 357-361, 358k, 358§-360§
Tüberkülin antijen, 141, 141§, 141t, 142§
Tüberkülin cilt testi, 286-287
Tüberkülostearik asit, *Nocardia*'nın, 269
Tüberküloz
Calmette-Guérin aşı için, 150-151
çoklu ilaç direnci, 288-289
epidemiyolojisi, 280, 281§
klinik özellikleri, 280-281, 281§
korunma, 289
laboratuvar tanısı, 286-288, 287§
Tüberküoid leprozi, 282, 283§, 283t, 284§, 289
Tümör hücre serileri, kültür için, 492
Tümör nekroz faktör-α, 126
gonorede, 294
tüberkülozda, 279
Tzanck smear, 524

Ubiquitin, 117
Ultraviyole radyasyon, sterilizasyon için, 79
Undekaprenol (baktoprenol, C_{55} isoprenoid), 16, 17, 17§
Urban plak, 312
Ureaplazma urealyticum, 421, 421t
epidemiyolojisi, 422
fizyolojisi, 421
laboratuvar tanısı, 424
oluşturduğu hastalıklar, 423, 424
yapısı, 421
Uukuvirüs, 622t
Uydu fenomeni, *Haemophilus influenzae* kültüründe, 348, 348§
uyku hastalığı, 848-850, 849§
Uyuz, 900

Ülser(ler)
Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarında, 445-446
difteride, 264
Ülser(ler) *(devamı)*
Dracunculus medinensis enfeksiyonlarında, 868-869
Haemophilus ducreyi enfeksiyonlarında, 346
Helicobacter pylori enfeksiyonlarında, 330-331
histoplazmozda, 745
leişmanyazda, 847
nokardiyozda, 272
Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarında, 337
sifilizde, 407§, 408
tripanozomiyazda, 849
Ülseroglandüler tularemi, 359
Üreaz, *Helicobacter*'in, 329
Üretra, mikrobiyal flora, 76, 76k
Üretrit
Chlamydia trachomatis, 445
Mycoplazma genitalium, 423
Ürogenital yol
bakteriyel girişi, 181
bariyer savunmaları, 123, 124§
enfeksiyonları. *Ayrıca bakınız* idrar yolu enfeksiyonları.
anaerobik, 402
bakteriyel, 461t-462t
Candida, 757, 757t
Chlamydia trachomatis, 445, 445§
fungal, 792t
herpes simpleks virüs, 520, 522-526
mikrobiyal florası, 76, 76k
örnek toplama, 191t, 193, 490t, 692t
parazitleri, 912t
protozoaları, 821-834
siğilleri, 502

V faktör, *Haemophilus*'un, 343
V gen segmenti, immünglobulinlerin, 103, 104§
Vaccinia virüs
aşılarda, 151-152
ile oluşan hastalık, 545
replikasyonu, 542§
yapısı, 541, 542§
Vahşi-tip virüsler, 54
Vajina, mikrobiyal florası, 76, 76k
Vajinit, *Mobiluncus*, 396
Valasiklovir, 482-483, 483§
herpes simpleks virüs enfeksiyonları için, 525
varisella için, 528
Valgansiklovir, sitomegalovirüs enfeksiyonları için, 537
van Leeuwenhoek, Anton, 3, 161
Vankomisin, 203
Bacillus cereus enfeksiyonları için, 252
Clostridium difficile enfeksiyonları için, 387
direnci, 36, 37§, 222
stafilokokkal enfeksiyonlar için, 222
Streptococcus agalactiae enfeksiyonları için, 236
Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları için, 241
Streptococcus pyogenes enfeksiyonları için, 233

Varicella-zoster virüs, 526-529, 538k
aşıları, 152, 528-529
epidemiyolojisi, 527, 527k
herpes zosterin reaktivasyonu, 527, 528, 528ş
immün cevap, 527
laboratuvar tanısı, 528
oluşturduğu hastalıklar, 527-529, 527ş, 528ş
patojenite mekanizmaları, 526-527, 526ş
yapısı, 526
Variola virüs, 541
epidemiyolojisi, 543
patojenite mekanizmaları, 543k
varyantları, 544
Variolasyon, 545
Varisella, 526
aşıları, 528-529
epidemiyolojisi, 527, 527k
klinik özellikleri, 527-528, 527ş
laboratuvar tanısı, 528
süreci, 526ş
tedavisi, 528-529
VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) testi, 409
Veba, 311-313, 311k
Veillonella
fizyolojisi, 399
önemli türleri, 400k, 400t
Vejetatif durum, bakterilerin, 20-21, 21ş
Vejetatif hif, 58
Vektörler
genetik mühendisliğinde
bakteriyel, 36, 38ş
viral, 55
viral enfeksiyonlar için, 475
Vektörlerin ekspresyonu, genetik mühendisliği, 36, 38ş
Veneryal Hastalık Araştırma Laboratuvarı testi, 409
Venezuella at ensefalit virüsü, 615
Venom
akrep, 899
örümcek, 897-899
zarkanatlı, 909
Verruga peruana, 371-373, 372k
Vespidae, 909
Veziküler stomatit virüsleri, 593
Veziküller
herpes simpleks virüs enfeksiyonlarında, 521
viral enfeksiyonlarda, 670, 670t
Vibrio cholerae, 317, 318k, 318t
aşıları, 322
epidemiyolojisi, 320
fizyolojisi, 317
oluşturduğu hastalıklar, 320, 320k, 322
patojenite mekanizmaları, 318-320
toksinleri, 317-319, 319t
Vibrio parahaemolyticus, 317, 318k, 318t
epidemiyolojisi, 320
fizyolojisi, 317
oluşturduğu hastalıklar, 320-322, 320k
patojenite mekanizmaları, 319
toksinleri, 319, 319t
Vibrio vulnificus, 317, 318k, 318t
epidemiyolojisi, 320
fizyolojisi, 317
Vibrio vulnificus (devamı)
oluşturduğu hastalıklar, 320k, 321
patojenite mekanizmaları, 320
toksinleri, 319t, 320
Vibrio, 317-322
epidemiyolojisi, 320
fizyolojisi, 317
laboratuvar tanısı, 321-322
oluşturduğu hastalıklar, 320-321, 320k
önemli türleri, 317, 318k
patojenite mekanizmaları, 318-320
serogrupları, 317
toksinleri, 317-320, 319t
yapısı, 317
Vibrionaceae, 317
Vif protein, HIV'ün, 632
Viral bağlanma proteinleri, 42, 45-47, 45ş, 47t, 479, 509
Viral enfeksiyonlar. *Ayrıca bakınız spesifik organizmalar.*
artropodlar, 673, 673t. *Ayrıca bakınız* Artropodlar.
dokular, 670-671, 671k
duyarlılık, 473-474
ekzantemler, 670, 670t
epidemiyolojisi, 474-477, 475k, 475t
evreleri, 468ş, 473, 474ş
gastrointestinal yol, 669-670, 669k
genel bakış, 667-675
göz, 670, 671k
hematolojik, 672, 672k
hemorajik ateşler, 670
immün cevap, 124t, 131-136
immünyetmezlikte, 674
inkübasyon süresi, 473, 473t
klinik özellikleri, 472-473, 472t
konjenital, 674
kontrolü, 477, 674-675
kronik, 673-674
laboratuvar tanısı, 489-497
elektron mikroskopi, 491
genetik materyal saptama, 494
izolasyon, 491-493, 492k, 492ş, 493ş
için yöntemler, 489, 490k
protein saptanması, 493-494, 493k
serolojik testler, 494-496, 495ş, 496ş
sitoloji, 490-491, 491ş
onkojenik. *Bakınız* Onkojenik virüsler.
oral, 667-669, 669t
organlar, 670-671, 671k
önemi, 468k, 474, 474ş
örnek toplama, 489, 490t
patogenez, 467-477
basamaklar, 467, 468k, 468ş
hedef doku, 467-468
hücresel sonuç, 469-471, 469k, 469t, 471ş
immün yanıtlar, 472-473, 472t
perinatal, 674
respiratuvar yol, 667-669, 669t
santral sinir sistemi, 671-672, 671k
seksüel geçişli, 672-673, 672k
soğuk algınlığı benzeri semptomlar, 669
transfüzyon-ilişkili, 673, 673k
transplantasyon-ilişkili, 673
yenidoğanlarda, 674
viral enfeksiyonların, 672-673, 672k
Viral kapsit antijen, Epstein-Barr virüs'ün, 529, 530t, 533t
Viral kapsit proteinleri, poliomavirüslerin, 504
Viral replikasyonda komplemantasyon, 55
Viremi, 468
adenovirüs, 512
alfavirüs, 612-613, 614ş
flavivirüs, 612-613, 614ş
hepatit C virüs, 656
kabakulak virüsü, 578-579, 578ş
kızamıkçık virüsü, 617, 617ş
ortoreovirüs, 604
sivrisinek ısırığı sırasında, 612-613
varisella-zoster virüsü, 526, 526ş
Viridans streptokoklar, 226k, 236-237, 237ş, 237t
Virion(lar)
antiviral ajan bozulması, 479
defektif, 46, 54
DNA, 41t
ebatları, 39-40, 42ş
kapsidi, 40, 42-45, 43k, 44ş
RNA, 42t
toplantı, antiviral hedef olarak, 482
yapısı, 40, 40ş, 42-45, 42ş, 43k, 45ş
zarfı, 40, 42-43, 43k, 45, 45ş
Viropeksi, viral replikasyonda, 47-48
Virülans faktörleri. *Ayrıca bakınız spesifik organizmalar*, patojenite mekanizmaları.
bakterilerin, 179, 180k
fimbria, 16
kapsül, 15-16
virüslerin, 467
Virüs(ler), 39-56, 43k, 45, 45ş.*Ayrıca bakınız spesifik virüsler ve hastalıklar.*
bulaşması, 474-477, 475t
DNA, 39, 40ş
özellikleri, 41t, 50k
replikasyonu, 49-51, 50k
direnci, 476
ebatları, 42ş
gelişimi, 491-493, 492k, 492ş, 493ş
gen tedavi vektörleri olarak, 55
genetiği, 54-55, 54ş
genomu, 40, 42
immün cevap, 124t, 131-136
isimlendirme, 40k
izolasyonu, 491-493, 492k, 492ş, 493ş
kaçma hareketi, 136, 137t, 472
kapsit, 43-45, 43k, 44ş
konak savunması, 472
kültürü, 492-493
maruziyet, 474
negatif-dizi, 51-52
onkojenik. *Bakınız* Onkojenik virüsler.
özellikleri, 40k
parental, 54
partikülleri. *Bakınız* Virion(lar).
patlama ebatları, 46, 46ş
pozitif-dizi, 51
replikasyonu, 45-54
basamaklar, 45-46, 46k, 46ş
DNA, 49-51, 50k
erken faz, 45-46, 46k, 46ş

Virüs(ler) *(devamı)*
geç faz, 46, 46k, 46ş
hedef hücre yapışma, 46-47, 47t
latent periyodu, 46, 46k, 46ş
toplanma, 53-54
makromoleküler sentez, 48-49, 48ş, 49ş
penetrasyon, 47-48
post-translasyonel modifikasyonu, 53
protein sentezi, 52-53
RNA, 51-52, 51k, 52ş
salınma, 54
tutulma periyodu, 46, 46k, 46ş
yeniden başlaması, 54
RNA, 39, 40ş
negatif-dizi, 45
özellikleri, 41t, 42t
replikasyonu, 51-52, 51k, 52ş
sınıflandırması, 39, 40ş, 40t-42t
tanımlaması, 39
tespiti, 3, 40k
vahşi-tip, 54, 151
yapısı, 39-40, 42-45, 43k, 43ş-45ş
yavaş, 474, 661-665
zarflı, 43k, 45, 45ş, 472, 475
zarfsız, 475
Viseral larva migrans, 856-857
Viseral laşmanyaz, 846-848, 846t
Vitamin B_{12}, *Diphyllobothrium latum* enfeksiyonları için, 885-886
Vittaforma, 832-833
Vorikonazol, 706t, 707
aspergilloz için, 767
Blastoschizomyces capitatus enfeksiyonları için, 763
fusariyoz için, 769
ömikotik miçetoma için, 730
VP proteinleri, pikornavirüslerin, 554
Vpr proteini, HIV'in, 632
Vpu proteini, HIV'in, 632

Waterhouse-Friderichsen sendromu, 297
Weil sendromu, leptospirozda, 418
Weil-Felix testi, *Rickettsia* için, 430-431
West Nile virüsü, 614-616, 619k
Western blot analizi, bakteriler için, 171-172, 174ş
Whipple hastalığı, 266
Whipworm, 857-858, 858ş
Whitewater Arroyo arenavirüs, 625
Winterbottom belirtisi, tripanozomiyazda, 850
Wool-sorters hastalığı, 249
Wright-Giemsa boyası, 158, 159t
Wuchereria bancrofti, 863-865, 863ş-865ş

X faktör, *Haemophilus*'un, 343

Yaban arısı, 909
Yanık yarası enfeksiyonları, *Pseudomonas aeruginosa*, 336
Yanıklar (fronküller), 218
Yara botulizmi, 384, 385
Yara(lar)
enfeksiyonları
Aeromonas, 322-323
Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları, 336
stafilokokkal, 218-219
Streptococcus agalactiae, 235
Vibrio vulnificus, 321
örnek toplama, 191t, 193
Yarıgeçirgen hücreler, viral enfeksiyonlarda, 469
Yavaş virüsler, alışılmadık. *Bakınız* Prionlar.
Yaws, 405, 410, 410ş
Yellow jackets (bir çeşit yabanarısı), 909
Yellow rice hastalığı, 787t, 788, 790
Yeni dünya kancalı kurdu, 858-859, 858ş
Yeniden karıştırma
reovirüs genlerini, 601
viral genleri, 55
Yenidoğan oftalmisi, 296, 296ş, 299
Yenidoğan
Escherichia coli menenjiti, 307
gonokokkal hastalığı, 296, 296ş, 299
herpes simpleks virüs enfeksiyonları, 522, 524, 526
immün yetmezliği, 144
konjunktiviti, 444
Listeria monocytogenes enfeksiyonları, 257, 257k
sitomegalovirüs enfeksiyonları, 535-536
Streptococcus agalactiae enfeksiyonları, 234-235, 236
tetanozu, 382-383
toksoplazmozu, 842
viral enfeksiyonları, 674
Yer-değiştirmiş intimin reseptörü, *Escherichia coli*'nin, 306
Yersinia enterocolitica, 311-313, 311k, 314
Yersinia pestis, 311-313, 311k
Yersinia pseudotuberculosis, 311-313, 311k
Yersinia, 311-313, 311k
Yeşil şişe sinekleri, 906
Yineleyen ateş, 411
klinik özellikleri, 414-415
epidemiyolojisi, 413, 413ş
laboratuvar tanısı, 415
patogenezi, 412
tedavisi, 416
Yop proteinleri, *Yersinia*'nın, 312
Yumuşak-doku enfeksiyonları
anaerobik, 402, 402ş
fungal, 793t
Yuvarlak kurt. *Bakınız* Nematodlar.
Yüksek düzey dezenfektanlar, 79
Yüzey proteinleri, 18
Yüzücü kaşıntısı, 880
Yüzücü kulağı, 337

Zanamivir, 482, 486, 583, 590
Zarf, viryonlar, 40, 42-43, 43k, 45, 45ş
Zarflı virüsler, 475
Zarfsız virüsler, 475
ZEBRA proteini, Epstein-Barr virüsün, 529
Zenginleştici kültür besiyeri, 162, 162t
Zidovudine, 481, 484-485
Ziehl-Neelsen boyası, 159t, 160, 287
Ziemann noktaları, *Plasmodium malariae*'da, 838
Zigomiçetler, 59, 61t
Zigomikoz, 726t, 730-732, 731ş, 767-768, 767ş
Zona, 527, 528, 528ş
Zonula okludens toksin, 318-319
Zoonozlar.*Ayrıca bakınız* Parazitik hastalıklar.
adiaspiromikoz, 775-777, 776ş, 777t
Anaplazma, 435-438, 436k
Bartonella, 371-373, 372k, 373ş
Campylobacter, 327
Chlamydophila psittaci enfeksiyonları, 448-449, 448ş
Ehrlichia, 435-438, 436k
Francisella tularensis, 357-361, 358k, 358ş-360ş
influenza virüs, 586-587, 587ş
Leptospira, 416-418, 416k
Lyme hastalığı, 412-413
rabies virüs, 593-597
Rickettsia, 427-433
Streptobacillus moniliformis, 374-375, 374ş
toksoplazmoz, 841-844, 841ş
viral enfeksiyonlar, 475
Yersinia enfeksiyonları, 312
Zoosporlar, *Pythium insidiosum*